

Le groupement carbonyle et l'activité optique en série cyclanique

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 28 Mars 1945

par

JEAN CLARET

Pharmacien

Licencié ès Sciences

Diplômé des C.E.S. de Chimie Biologique et de Bromatologie

Ex-Préparateur à la Faculté de Pharmacie

Ex-Moniteur du C.E.S. de Chimie Biologique

Lauréat de la Faculté de Pharmacie

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

JURY

MM. E. CANALS, Professeur, *Président*

M. MOUSSERON, Professeur

R. GRANGER, Professeur

} *Assesseurs*

1945

IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG
MONTPELLIER

**Le groupement carbonyle
et l'activité optique
en série cyclanique**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le groupement carbonyle et l'activité optique en série cyclanique

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier
Le Mars 1945

par

JEAN CLARET

Pharmacien
Licencié ès Sciences
Diplômé des C.E.S. de Chimie Biologique et de Bromatologie
Ex-Préparateur à la Faculté de Pharmacie
Ex-Moniteur du C.E.S. de Chimie Biologique
Lauréat de la Faculté de Pharmacie

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

JURY { MM. E. CANALS, Professeur, *Président*
M. MOUSSERON, Professeur
R. GRANGER, Professeur } *Assesseurs*

1945

IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG
MONTPELLIER

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.	
A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☉)	<i>Doyen.</i>
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Assesseur.</i>
TOURRETTE (I. P. ☉)	<i>Secrétaire.</i>

PROFESSEURS

MM.	
A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☉)	<i>Pharmacie galénique et pharmacodynamie</i>
C. HOLLANDE (I. P. ☉)	<i>Zoologie et Microbiologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☉)	<i>Botanique et Matière médicale.</i>
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Physique.</i>
P. JAULMES (A. ☉)	<i>Analyse et Toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (A. ☉)	<i>Chimie minérale et Pharmacie industrielle.</i>
J. GIROUX, professeur sans chaire..	<i>Pharmacodynamie</i>
R. GRANGER, chargé du cours	<i>Chimie organique pharmaceutique.</i>
P. CASTEL (A. ☉) chargé du cours..	<i>Pharmacie chimique.</i>

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☉)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	
M. MOUSSERON, (A. ☉), professeur à la Faculté des Sciences.	
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☉, C. ✱, G. O. ✱)	

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	
A. JUILLET (I. P. ☉)	<i>Botanique.</i>
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Hydrologie.</i>
P. JAULMES (A. ☉)	<i>Toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (A. ☉)	<i>Pharmacie industrielle.</i>
P. MONNIER	<i>Chimie biologique</i>
R. GRANGER	<i>Chimie Organique</i>
J. GIROUX	<i>Physiologie.</i>
J. SUSPLUGAS	<i>Cryptogamie et Zoologie.</i>
L. ASTRUC	<i>Législation pharmaceutique.</i>

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	
L. FARRÉ (I. P. ☉)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
J. SUSPLUGAS	<i>Histoire naturelle.</i>
R. MARIGNAN	<i>Chimie.</i>

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui sont présentées.



A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES SŒURS, A MES BEAUX-FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR ET MADAME A. MALLET
Directeurs du Foyer des Étudiants de la France d'Outre-Mer
Témoignage de ma sincère reconnaissance

A MES AMIS

A LA GUADELOUPE

mon île natale

AU MINISTÈRE DES COLONIES

Expression de ma profonde gratitude

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CANALS

Professeur de Physique à la Faculté de Pharmacie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences

Directeur de l'Institut de Chimie

Professeur honoraire à la Faculté de Pharmacie

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GRANGER

Professeur de Chimie Organique à la Faculté de Pharmacie

AVANT-PROPOS

Il m'est agréable, avant de donner ici les résultats de mes recherches, d'exprimer le sentiment de gratitude qui m'anime à l'égard de mes maîtres des Facultés de Pharmacie et des Sciences. Leur enseignement précis et lumineux a beaucoup contribué à ma formation scientifique; je leur adresse un hommage reconnaissant.

Je remercie respectueusement Monsieur le Doyen ASTRUC qui, m'accueillant avec bienveillance à la fin de ma quatrième année d'études, m'a toujours traité avec une grande bonté. Qu'il veuille bien accepter le témoignage de ma vive gratitude.

Monsieur le Doyen MATHIAS, « père adoptif » des étudiants coloniaux, a tenu, malgré ses nombreuses occupations, à me guider aimablement chaque fois que j'ai été le trouver. Je le prie de croire à mon entière reconnaissance.

Qu'il me soit permis de remercier Monsieur le Professeur CANALS pour l'attention qu'il a portée à mes recherches de Chimie Organique. Le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury de thèse est une nouvelle preuve de l'intérêt qu'il n'a cessé de me manifester.

Je ne saurais oublier l'immense dette de reconnaissance que j'ai contractée envers Monsieur le Professeur MOUSSERON dont l'ardeur pour la recherche scientifique me sera un perpétuel exemple. Ses conseils, aussi nombreux qu'éclairés, ont contribué pour une large part à la réussite de mon travail; qu'il soit assuré de mon attachement respectueux et total.

Monsieur le Professeur GRANGER, mon Maître de tous les instants, m'a fait ce que je suis. Dès les premiers jours passés dans son laboratoire, il m'initia à ses propres recherches et pendant trois ans, dirigeant mes efforts, m'aidant à triompher des difficultés,

il m'a permis de mener à bien le travail qu'il m'avait confié. Je le remercie, très simplement, mais de tout cœur, pour la sympathie qu'il m'a toujours témoignée.

Je tiens enfin à associer dans une même pensée tous mes camarades de laboratoire et particulièrement « l'équipe des organiciens ». Les heures passées à un commun labeur seront un doux souvenir que n'estomperont ni le temps, ni la distance.

INTRODUCTION

La Chimie Organique, à l'origine simple chapitre de la Chimie Minérale, par son évolution excessivement rapide, élargit chaque jour son domaine dans d'immenses proportions. Un de ses buts principaux étant l'étude de la configuration et de la structure intime des corps, elle se base de plus en plus sur des procédés physiques d'investigation lui apportant des résultats précieux.

C'est ainsi qu'actuellement, le chimiste organicien utilise fréquemment des données purement physiques telles la réfraction moléculaire, le parachor, la dispersion rotatoire, l'effet Raman, le spectre d'absorption, les pouvoirs rotatoires naturel et magnétique. Elles lui permettent de vérifier la constitution et le degré de pureté des corps, de les séparer et de les identifier.

Parmi ces facteurs, la dispersion et le pouvoir rotatoire apportent des résultats très intéressants et sont les plus employés par les chercheurs. La dispersion rotatoire est particulièrement importante pour la définition de l'espèce chimique; elle la caractérise. Par ailleurs, dans de nombreux cas, le pouvoir rotatoire se révèle d'un emploi très heureux : c'est par des mesures polarimétriques que peut être constatée et suivie la séparation de deux composés stéréoisomères présentant souvent des propriétés physiques fort voisines.

De plus, comme on le sait, le pouvoir rotatoire naturel dépend essentiellement de l'arrangement des atomes dans la molécule. Il sera donc possible, par l'emploi du polarimètre, de suivre et de mesurer les variations produites dans un corps par des modifications apportées à une partie de la molécule.

L'étude de telles variations fait le principal objet de notre travail que nous ferons précéder d'un bref rappel des nombreux travaux déjà réalisés dans ce domaine.

APERÇU GÉNÉRAL SUR L'ACTIVITÉ OPTIQUE DES COMPOSÉS ORGANIQUES

Le jour où l'on découvrit des corps qui, tout en ayant la même composition et le même poids moléculaire, diffèrent par certaines propriétés physiques et chimiques, disparut ce vieil axiome : « l'identité de la composition centésimale entraîne l'identité des propriétés. » On pensa alors à expliquer la possibilité des *isomères* en se servant de figurations planes; ce fut la naissance de l'isomérisie proprement dite. Pourtant, si ces formules, *projections* planes d'édifices moléculaires, sont suffisantes pour comprendre, dans de très nombreux cas, les transformations possibles réalisées par l'expérience, elles deviennent parfois nettement insuffisantes.

On connaît, par exemple, deux butènes dioïques, quatre acides tartriques, trois acides α -lactiques, et de nombreux sucres aldéhydiques ou cétoniques en C_6 . Pour expliquer leur existence, il est alors nécessaire de se faire une conception plus complète de la molécule en l'envisageant dans l'espace.

PASTEUR, dès 1856, cherchant à prouver l'existence des acides tartriques isomères, émit la première idée à ce sujet. Il pensa que les « atomes de carbone devaient être disposés d'une manière « asymétrique, soit en spirale, soit aux sommets d'un tétraèdre « irrégulier, soit autrement, mais que, en tout cas, cette symétrie « était inverse dans l'acide droit et dans l'acide gauche ». Donc, pour qu'il y ait pouvoir rotatoire, il faut une *constitution asymétrique*.

Quelques années plus tard, en 1874, LE BEL (1) en France, et VAN'THOFF (2) en Hollande, arrivèrent à la théorie actuelle du

(1) LE BEL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1874 (2), 22, 337.

(2) VAN'THOFF. — *Arch. Néerland.*, 1875, 97, 445 et *Bull. Soc. Chim.*, 1875 (2), 23, 295.

carbone asymétrique, base de la *stéréochimie*. Presque tous les travaux cherchant à établir des rapports entre le pouvoir rotatoire et la constitution chimique, prirent comme point de départ cette particularité de la présence nécessaire d'un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques; mais il parut indispensable de retourner à la conception plus générale de PASTEUR, considérant la configuration dans l'espace de la molécule toute entière, non superposable à son image. L'activité peut alors exister même quand tous les radicaux placés autour d'un atome central sont identiques entre eux.

On sait que tout corps possédant un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques n'est pas forcément actif sur la lumière polarisée. L'acide tartrique en est un exemple; en effet, il peut exister sous les formes *d*, *l*, *d* + *l*, inactif par compensation, et *i*, inactif par nature. Il est possible d'imaginer que l'acide tartrique inactif soit formé de deux parties dont les activités s'annulent. Ceci permettrait de penser que la déviation observée pour un corps est une résultante de différentes activités de même signe ou de signe contraire, un composé très peu actif ou même inactif contenant des parties plus actives.

De plus, certains composés, pris dans la série cyclique, bien qu'ayant plusieurs carbones asymétriques, possèdent un *centre* ou un *plan de symétrie* qui les rend identiques à leur image dans un miroir, empêchant ainsi toute séparation en deux isomères optiques.

Par contre, un corps dépourvu de carbone asymétrique peut être optiquement actif si sa molécule est asymétrique et par ce fait dédoublable. C'est le cas des allènes, quoique non encore isolés sous une forme active, des méthylèncyclanes et des spiranes, dont le premier sous la forme active fut obtenu par LEUCHS (1). Il en est de même des dérivés substitués du diphenyle qui furent dédoublés en antipodes optiques par KENNER et CHRISTIE (2). D'autres cas étudiés montrèrent qu'il faut toujours deux substituants en position 2 et 2' pour qu'il y ait activité optique, et

(1) LEUCHS. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1913, **96**, 2435.

(2) KENNER et CHRISTIE. — *J. Chem. Soc.*, 1922, **121**, 614.

MILLS (1) expliqua le phénomène par une sorte d'encombrement stérique, les deux cycles ne se trouvant pas dans un même plan mais dans des plans perpendiculaires.

Nous voyons combien sont grands les problèmes posés par la stéréochimie, certainement une des plus belles découvertes de la science contemporaine, et nombreux sont ceux qui ont essayé d'en élucider les mystères. S'il n'y a pas de règles générales, si même, il semble osé d'espérer en obtenir, de faibles variations produisant souvent de grands changements dans l'activité optique, de très nombreux auteurs ont pourtant cherché à expliquer les relations entre la structure et la grandeur ou le sens du pouvoir rotatoire.

Tout d'abord, les recherches ont été orientées et dirigées par la théorie de GUYE, bien connue sous le nom de produit d'asymétrie. Puis de grands progrès ont été réalisés, surtout pendant ces dernières années. La théorie de GUYE fut abandonnée. Par contre, des phénomènes physiques ont permis d'envisager le problème du pouvoir rotatoire sous un aspect plus moderne; nous pouvons citer : l'emploi des rayons X, la polarité, le spectre d'absorption, la dispersion rotatoire, etc.

Le travail réalisé étant immense, certains faits, souvent répétés, semblent plus ou moins définitivement établis et de nouvelles interprétations se dessinent. Dans certains cas, on peut prévoir le changement ou la valeur du pouvoir rotatoire : pour les esters méthylidiglycoliques, chaque constituant apporte une modification caractéristique à la molécule. S'il y a plusieurs atomes de carbone asymétriques, comme dans les oses et leurs dérivés, le pouvoir rotatoire moléculaire sera la somme du pouvoir rotatoire de chaque élément de dissymétrie.

Bien que le plus souvent aucune conclusion précise ne soit possible, il demeure malgré tout des résultats partiels dont nous ferons état. Ainsi nous essaierons d'envisager successivement :

- l'action de la température, de la concentration et du solvant;
- le rôle des séries homologues;
- l'intervention des groupements cycliques et l'isomérie de position;

(1) MILLS. — *Conférence de l'Institut Solway*, parue en 1931.

— l'influence de la liaison éthylénique et de la liaison acétylénique;

— l'action des groupements polaires.

Influence de la température, de la concentration et du solvant. — Le pouvoir rotatoire spécifique d'un composé organique varie avec les facteurs ayant une influence sur la distance, la configuration, la nature des particules comprises dans l'élément d'homogénéité du milieu. Il sera donc sous la dépendance de la température, de la concentration et du solvant.

Presque toujours le pouvoir rotatoire diminue quand la température augmente (1) mais il n'en est pas obligatoirement ainsi (2) et de nombreuses hypothèses sont émises par différents auteurs (3).

Actuellement, on explique « l'effet de température » par une « variation des actions réciproques du solvant et du corps dissous » équivalant à une variation entre les molécules du solvant et les « molécules dissoutes. » Nous devons citer les travaux de PATTERSON et ses collaborateurs (4) et ceux de LUCAS et Mlle BICQUARD (5), envisageant les diverses configurations sous lesquelles peuvent exister les molécules.

L'influence de la concentration étant fort bien connue (lois de BIOT), il est inutile d'insister sur ce point (6). Par contre, l'action du solvant semble beaucoup plus intéressante à examiner et les travaux qui s'y rapportent sont très nombreux (7, 8, 9). Il en est de même des hypothèses.

Un composé susceptible d'exister sous différentes formes peut manifester, à l'état dissous, la prédominance d'une de ces formes

(1) JODIN. — *Bull. Soc. Chim.*, 1851, **I**, 432.

(2) GERRARD et KENYON. — *J. Chem. Soc.*, 1928, **133**, 2564.

(3) THOMAS et JONES. — *J. Chem. Soc.*, 1906, **89**, 28.

(4) PATTERSON. — *J. Chem. Soc.*, 1901, **79**, 167; *Ibid.*, 1913, **103**, 145; puis *J. Chem. Soc.*, de 1928 à 1939.

(5) LUCAS et BICQUARD (Mlle). — *C. R.*, 1929, **189**, 1077.

(6) BIOT. — *A. C. P.*, 1844, **10**, 385.

(7) LANDOLT. — *Ann.*, 1877, **189**, 241.

(8) PATTERSON. — *J. Chem. Soc.*, 1901, **79**, 180.

(9) LOWRY et AUSTIN. — *Phil. Trans. Roy. Soc. Londres*, 1922, **A**, 222.

« orientée » par le solvant (1, 2, 3). Il en sera ainsi des cétones, des aldéhydes et des amides. Les spectres d'absorption présentant des bandes différentes suivant la forme prédominante, il est aisé de penser que le pouvoir rotatoire sera lui aussi influencé par les phénomènes d'isomérisation dynamique.

Il a été également établi des relations entre les variations du pouvoir rotatoire dans les solvants et celles du poids moléculaire (4), ainsi que des combinaisons pouvant se faire entre le corps dissous et le solvant (5). Plus récemment, une explication du phénomène a été recherchée à l'aide des énergies potentielles mutuelles du solvant et du corps dissous. SINGH (6) voit une relation avec la constante diélectrique du solvant et RULE, dont l'hypothèse est très étudiée actuellement, signale (7) que la chute de la rotation varie avec la polarité du solvant.

Il paraît intéressant de rappeler que, se basant sur « l'effet de solvant » subi par les constituants de certaines huiles essentielles, douées du pouvoir rotatoire, NAVES et ANGLA (8) ont pu, par de simples mesures polarimétriques, distinguer des essences aussi voisines que celles de lavande, de lavandin et d'aspic.

Variation du pouvoir rotatoire dans les séries homologues. — Cette question a été beaucoup étudiée et presque tous les tra-

(1) HALLER et MINGUIN. — *C. R.*, 1903, **136**, 1525.

(2) RUPE. — *Ann.*, 1913, **135**, 87.

(3) DOLFUS et HANTZSCH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1902, **35**, 264. *Ibid.*, 1931, **64**, 661.

(4) PATTERSON. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1905, **38**, 4090, in *Bull. Soc. Chim.*, 1906, **36**, 1879.

— PATTERSON et THOMPSON. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, **40**, 124, in *Bull. Soc. Chim.*, 1908, **4**, 456.

— WALDEN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1906, **39**, 658 in *Bull. Soc. Chim.*, 1906, **36**, 1079 et *Ber. dtsh. chem.*, 1907, **40**, 2463, in *Bull. Soc. Chim.*, 1908, **4**, 650.

(5) DOLEZALEK. — *Zeit. phys. chem.*, 1908, **64**, 727 in *Bull. Soc. Chim.*, 1909, **6**, 971 et 1910, **71**, 191, in *Bull. Soc. Chim.*, 1911, **10**, 225.

(6) SINGH et ses collaborateurs. — *J. Chem. Soc.*, 1924, **125**, 1895 et 1925, **127**, 1966.

(7) RULE et ses collaborateurs. — Dans une série de mémoires dans le *J. Chem. Soc.* de 1924 à 1929.

(8) NAVES et ANGLA. — *C. R.*, 1941, **213**, 570.

vaux ont été faits sur des esters homologues dérivant soit d'un acide actif, soit d'un alcool actif (1).

Dans certaines séries, la rotation moléculaire change progressivement, jusqu'à ce qu'une *valeur maximum* soit atteinte, puis il y a une diminution peu sensible de la rotation, tendant à une *valeur limite*.

Dans d'autres cas, le pouvoir rotatoire change progressivement, sans apparence d'*aucun maximum ou minimum*.

Le premier phénomène, observé tout d'abord par TSCHUGÆFF (2), puis par PICKARD et KENYON (3), est interprété en supposant qu'à partir d'un certain terme les modifications apportées à la chaîne latérale n'ont plus d'effet sur le carbone asymétrique quand celui-ci en est éloigné. Le second est expliqué par la théorie d'additivité préconisée par LEVENE. Des exceptions ont été signalées, ainsi WALDEN (4) donne de nombreux exemples où les règles précédentes ne sont pas suivies.

Un troisième type découlerait des recherches de FRANKLAND (5), PICKARD (6), HUNTER (7), PHILIPPS (8) et KENYON (9), qui ont remarqué que le pouvoir rotatoire moléculaire présentait une notable exaltation pour les composés acycliques linéaires à 5 ou 6, 10 ou 11, ou 15 atomes de carbone, en rapport avec l'enroulement en spires de la chaîne et la présence de cycles à peu près complets pour ces termes; toutefois, cette conception n'est pas en accord avec l'étude de ces molécules par les rayons X.

Effets comparatifs des différents groupements cycliques et de l'isomérisation de position. — FRANKLAND et RUPE ont apporté un grand nombre d'observations dans ce domaine. De l'examen de

(1) FRANKLAND et ses collaborateurs. — *J. Chem. Soc.*, 1893, **63**, 1415, 1430; 1896, **69**, 104; 1905, **87**, 865.; voir principalement : *J. Chem. Soc.*, 1912, **101**, 654 (donne des références).

(2) TSCHUGÆFF. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, tome 29, pp. 390, 1775, 2450. — *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, 1897, **29**, 122; *Ibid.*, 1898, **30**, 31.

(3) PICKARD et KENYON. — *J. Chem. Soc.*, 1912, **101**, 624.

(4) WALDEN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1905, **140**, 1205.

(5) FRANKLAND. — *J. Chem. Soc.*, 1909, **952**, 2026.

(6) PICKARD et KENYON. — *J. Chem. Soc.*, 1913, **103**, 1923.

(7) HUNTER, PICKARD et KENYON. — *J. Chem. Soc.*, 1923, **123**, 11.

(8) PHILIPPS. — *J. Chem. Soc.*, 1923, **123**, 22.

(9) KENYON. — *J. Chem. Soc.*, 1914, **105**, 226.

différentes amides de l'acide tartrique (1) effectué en solution pyridinique, FRANKLAND déduit :

- le très faible effet du radical tétrahydronaphtyle;
- l'équivalence du groupement benzyle et du groupement furfuryle;
- l'influence dépressive sur le pouvoir rotatoire d'une substitution en *ortho*;
- l'exaltation pour une substitution en *para* dans les radicaux β -naphtyle et tétrahydronaphtyle.

Les travaux de RUPE (2) sur des esters menthyliques semblent prouver que le passage de la série aliphatique à la série cyclanique n'amène pas toujours une augmentation de l'activité optique. De nos propres travaux, il résulte qu'il y a dans ce cas une exaltation du pouvoir rotatoire.

L'examen des composés cyclaniques montre une augmentation quand on passe du cyclopropyle au cyclobutyle, puis au cyclopentyle et il y a ensuite une diminution lors du passage de ce dernier à un groupement cyclohexyle.

Des exemples pris parmi les dérivés cyclaniques *actifs* permettent de penser que les composés cyclopentaniques sont en général plus actifs que les dérivés cyclohexaniques. Ainsi le méthyl-3 méthylalcyclopentane a une plus grande activité que le méthyl-3 méthylalcyclohexane (3). Il en est de même des acides et des alcools correspondants.

Une comparaison entre les radicaux aromatiques et aliphatiques montre une influence plus grande des premiers (4, 5); mais d'autres recherches infirment cette observation.

Il est cependant certain que lorsque le groupement phényle fait partie d'une série de doubles liaisons conjuguées, il amène une forte exaltation dans l'activité et la disparition de la conju-

(1) FRANKLAND et ses collaborateurs. — *J. Chem. Soc.*, 1903, **83**, 1342, 1349; *Ibid.*, 1906, **89**, 1852.

(2) RUPE, (voir FRANKLAND. — *J. Chem. Soc.*, 1912, **101**, 672).

(3) MOUSSERON et GRANGER. — *C. R.*, 1939, **208**, 1500.

(4) HALLER et MARCH. — *C. R.*, 1906, **142**, 316. — HALLER et DESFONTAINE. — *C. R.*, 1905, **140**, 1205.

(5) RUPE. — *Ann.*, 1909, **369**, 311.

gaison se traduit par une chute du pouvoir rotatoire pouvant atteindre 8000°.

De plus, les dérivés naphthaléniques α et β se comportent différemment selon les cas. Certains auteurs ont voulu les considérer comme des dérivés benzéniques disubstitués en position 1-2, au point de vue de leur effet rotatoire.

L'influence de la position des substitutions sur le noyau aromatique a été également l'objet de nombreuses recherches (1). FRANKLAND (2) s'appuyant sur ses propres travaux et sur ceux de COHEN (3) pense que l'exaltation produite varie dans le sens :

ortho < dérivé non substitué < méta < para

Cette règle est quelquefois en défaut (4) et au cours de nos propres recherches, nous avons remarqué de nombreux cas où le maximum de déviation est observé pour le dérivé substitué en *méta* (5), les dérivés substitués en *ortho* et *para* se rapprochant davantage du composé non substitué. Ceci rappelle des propriétés chimiques aisément expliquées par la théorie de LOWRY sur les polarités alternantes des carbones dans le noyau du benzène.

L'influence des substitutions dans la série cyclanique a été peu étudiée; nous donnerons dans notre travail quelques résultats personnels à ce sujet.

Influence de la double liaison. — Il semble maintenant définitivement admis que la double liaison cause une irrégularité dans le pouvoir rotatoire, se traduisant le plus souvent par une augmentation, mais n'y correspondant point obligatoirement. De très

- (1) GOLDSCHMIDT et FREUND. — *Zeit. phys. chem.*, 1894, **14**, 394.
— GUYE et CHAVANNE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1896, **15**, 298.
— TSCHUGÆFF. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1898, **31**, 1775.
— WELT. — *Ann. Chim. Phys.*, 1895, **6**, 142; BINZ. — *Zeit. phys. chem.*, 1893, **12**, 727; FRANKLAND et MC CRÆ. — *J. Chem. Soc.*, 1898, **73**, 307.
(2) FRANKLAND. — *J. Chem. Soc.*, 1912, **101**, 666.
(3) COHEN. — *J. Chem. Soc.*, 1910, **97**, 1737; *Ibid.*, 1911, **99**, 1059.
(4) FRANKLAND et BARROW. — *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 2026.
(5) GRANGER et CLARET. — *Société Pharmacie Montpellier*, 1942-1943, **11**, 225.

nombreux exemples pris parmi les dérivés du camphre (1) traduisent l'influence de la liaison éthylnique sur le pouvoir rotatoire : ainsi au méthylcamphre $[M]_D = +27^{\circ}6$, correspond le méthylènecamphre $[M]_D = +127^{\circ}5$. Les fenchènes également sont beaucoup plus actifs que le fenchane, carbure saturé correspondant. L'influence d'une liaison éthylnique est très manifeste dans les stérols ou entre deux composés, l'un saturé, l'autre possédant une double liaison; on rencontre fréquemment des différences d'activité de l'ordre de 300° .

Les travaux effectués par MM. MOUSSERON et GRANGER (2) offrent des exemples se rattachant à la série cyclanique. Tout d'abord, on remarque que, quelle que soit la position de la double liaison, *intra*, *juxta* ou *extra*-nucléaire, le composé qui la renferme est beaucoup plus actif que le carbure saturé ou l'alcool correspondant. Ainsi, le diméthyl-1-3 cyclohexane $[M]_{546} = +1^{\circ}49$ est moins actif que le diméthyl-1-3 cyclohexène $[M]_{546} = +82^{\circ}19$ et le diméthyl-2-4 cyclohexène $[M]_{546} = +142^{\circ}11$. Le méthyl-3 méthylène-1 cyclohexane, possédant une double liaison *juxta*-nucléaire, a une activité $[M]_{546} = -61^{\circ}93$. De même, le méthyl-3 éthyldène-1 cyclohexane $[M]_{546} = -72^{\circ}76$ est plus actif que les carbures saturés : les méthyl-3 éthyl-1 cyclohexanes *cis* $[M]_{546} = -5^{\circ}47$ et *trans* $[M]_{546} = -0^{\circ}86$.

De plus, dans cette même série, la position de la double liaison a une certaine influence sur le pouvoir rotatoire. Ainsi, le plus souvent, celui-ci est dextrogyre lorsque la double liaison est *intra*-nucléaire, fortement lévogyre lorsqu'elle est *juxta*nucléaire, et l'éloignement de la double liaison du cycle donne un composé dextrogyre moins actif que ceux à double liaison intranucléaire.

D'une façon plus générale, RUPE (3) ainsi que KENYON (4) ont remarqué que l'effet d'une double liaison est beaucoup plus élevé

(1) MINGUIN. — *Ann. Chim.*, 1915, 3, 367. — HALLER et MARCH. — *C. R.*, 1906, 142, 316.

— HALLER et LUCAS. — *C. R.*, 1925, 180, 1803.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1938, 5, 1618; *C. R.*, 1938, 207, 366; *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1940, 7, 59; *Ibid.*, 1942, 8, 257; *C. R.*, 1942, 215, 161.

(3) RUPE. — *Ann.*, 1903, 327, 257.

(4) KENYON et ses collaborateurs. — *J. Chem. Soc.*, 1925, p. 1169; *Ibid.*, 1936, pp. 83, 576, 1451; *Ibid.*, 1937, p. 1313.

quand celle-ci est au voisinage du centre d'asymétrie que quand elle en est éloignée. Il y a toutefois quelques exceptions explicables par l'étude du spectre d'absorption de la double liaison.

L'isomérisie *cis-trans* des composés éthyléniques est de même reflétée par leur activité optique (1).

L'augmentation du nombre des doubles liaisons, surtout lorsqu'elles sont conjuguées, a comme conséquence un accroissement très notable du pouvoir rotatoire. Ainsi, RUPE (2) a montré que l'ester menthylique de l'acide sorbique (2 doubles liaisons conjuguées) a un pouvoir rotatoire moléculaire plus grand que ceux d'acides hexadiéniques dans lesquels les deux doubles liaisons présentent une position différente. La vitamine D, possédant 3 doubles liaisons conjuguées, a une activité $[M]_D^{20} = + 319^\circ$, plus forte que celle de l'ergostérol. Un composé polycyclique, la canadine, ou tétrahydroberbérine (4 doubles liaisons, conjuguées deux à deux), a un pouvoir rotatoire moléculaire de $[M]_D = + 1013^\circ 2$ (chloroforme). Dans les caroténoïdes on trouve des exemples très démonstratifs : le carotène α (11 doubles liaisons conjuguées) a une activité optique très élevée : $[M]_D^{20} = + 2013^\circ$; il en est de même de la luteïne et de la flavoxanthine.

Si l'on envisage la double liaison du *carbonyle*, on observe aussi des valeurs intéressantes de l'activité optique. Les cétones sont généralement plus actives que les alcools : ainsi, la méthyl-3 cyclohexanone diffère beaucoup des alcools *cis* et *trans* correspondants. Le *camphre* est plus actif que le *bornéol* et s'éloigne beaucoup de l'*isobornéol*. Les deux *fenchones* dévient bien plus la lumière polarisée que les *fenchols*. Dans la série cyclopentanophénanthrénique, les androstérones *cis* ou *trans* sont très différentes des androstaniédiols correspondants; il en est de même du passage de l'oestrone à l'oestradiol et de l'équiline à la dihydroéquiline.

La camphoquinone, possédant deux fonctions cétones voisines, a une activité optique supérieure à celle du camphre. Cette exaltation, produite par deux groupements carbonyles conjugués, se

(1) HILDITCH. — *J. Chem. Soc.*, 1908, **93**, 1388; *Ibid.*, 1909, **95**, 391, 1570.

(2) RUPE. — *Ann.*, 1903, **327**, 157.

retrouve pour d'autres composés : HILDITCH (1) a montré que l'ester oxalique du menthol est beaucoup plus actif que les esters des autres diacides, et nous ferons une remarque analogue au cours de ce travail.

Les aldéhydes, voisines des cétones par leur constitution, diffèrent aussi notablement des composés saturés et des alcools qui leur correspondent : le citronellal est bien plus actif que le citronellol.

Des composés pris dans la série alicyclique viennent confirmer ces données. Ainsi le méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane A est plus actif que le diméthyl-1-3 cyclohexane ayant un pouvoir rotatoire moléculaire à peine supérieur à $+1^{\circ}$.

D'autres exemples montrent que, lorsque le groupement aldéhydique s'éloigne du carbone asymétrique, le pouvoir rotatoire devient plus faible.

On peut faire des remarques analogues pour des composés présentant la fonction *acide*; ainsi l'acide citronellique est plus actif que le citronellol; l'acide *d*-camphorique, présentant deux carbonyles, est optiquement supérieur à l'acide *d*-campholique n'en possédant qu'un; de même il y a une grande différence entre les acides méthyl-3 cyclopentanecarboxylique A : $[M]_{546} = -60^{\circ}21$ et B : $[M]_{546} = -20^{\circ}40$, et les diméthyl-1-3 cyclopentanes (isomère *trans* : $[M]_{546} = -1^{\circ}18$) (2).

Quelques exemples choisis parmi les *esters*, ayant le groupement carbonyle situé entre un atome de carbone et un atome d'oxygène, montrent aussi l'influence de la double liaison de ce groupement. Ainsi, les esters de l'acide citronellique et de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique présentent un pouvoir rotatoire moléculaire très voisin de celui de l'acide lui-même. Par contre, ceux du *l*-menthol et du méthyl-3 cyclohexanol sont bien plus actifs que les alcools correspondants. Il y aurait un renforcement du pouvoir rotatoire, par suite de l'introduction de ce nouveau groupement, très proche d'un carbone asymétrique.

(1) HILDITCH. — *J. Chem. Soc.*, 1908, **93**, 1388; *Ibid.*, 1909, **95**, 391, 1570.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — *C. R.*, 1939, **208**, 1500; *Ibid.*, 1942, **215**, 161.

On peut considérer également l'influence d'une double liaison unissant un atome de carbone à un atome d'azote.

La fonction *imine* modifie d'une façon importante l'activité optique, ainsi que le font observer SHREIBER et SHRINER (1) qui signalent de plus, que presque toutes les *cétimines* se rattachant à l'acide camphresulfonique -10 sont lévogyres. Il en serait presque toujours ainsi pour tous les dérivés du camphre contenant la double liaison carbone-azote.

Nous n'envisagerons point ici l'étude de la fonction *amide* qui fait l'objet de toute une partie de ce travail, et qui semble influencer énormément sur l'activité optique.

Les *oximes* sont des composés en général assez actifs; ainsi, la méthyl -3 cyclohexanoxime est plus active que le carbure non saturé correspondant, le méthyl -1 méthylène -3 cyclohexane; si on la compare à la méthyl -3 cyclohexanone dextrogyre, on note un retour vers la gauche. Il en est de même lorsque l'on passe de la carvone : $[M]_D = +93^{\circ}0$ à la carvoxime $[M]_D = +65^{\circ}5$. Mais il n'en est pas obligatoirement ainsi. Toutefois, il ressort de maints autres exemples, que la fonction oxime a une action assez importante sur le pouvoir rotatoire : ainsi, il existe une assez grande différence entre la menthone, le camphre et leurs oximes.

De beaux exemples, montrant l'influence des doubles liaisons conjuguées, peuvent être tirés des travaux de SINGH (2) sur des composés dérivant de la camphoquinone. Certaines imines présentant 5, 10 et 17 conjugaisons ont respectivement comme pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_D = +3.960^{\circ}$, $+12.500^{\circ}$ et $+22.050^{\circ}$. Ces résultats prouvent que la liaison imine entre dans le système des doubles liaisons conjuguées comme la liaison éthylénique.

Influence de la triple liaison. — Si le nombre des composés à doubles liaisons, éthyléniques ou autres, actifs sur la lumière polarisée, est excessivement grand, il n'en est pas de même de ceux

(1) SHREIBER et SHRINER. — *J. amer. chem. Soc.*, 1935, **57**, 1306, 1445, 1896.

(2) SINGH et ses collaborateurs. — *J. Chem. Soc.*, 1920, **117**, 980, 1599; *Ibid.*, 1921, **119**, 1971; *Trans. Faraday. Soc.*, 1930, **26**, 347, in *Bull. Soc. Chim.*, 1931, **50**, 37; *J. indian. Chem. Soc.*, nombreux travaux (se retrouvant dans le *Bull. Soc. Chim.* et le *C. R.*) de 1930 à 1939.

présentant une triple liaison. Il existe peu de composés de ce genre et presque toujours il s'agit de la liaison *acétylénique*. C'est donc principalement celle-ci que nous envisagerons.

On avait tout d'abord pensé qu'au point de vue de son effet sur l'activité optique, la triple liaison venait se placer entre le composé saturé et le composé éthylénique. Le problème est bien plus complexe (1) et RUPE (2) renversa une nouvelle hypothèse selon laquelle le dérivé acétylénique posséderait un pouvoir rotatoire supérieur à celui du dérivé éthylénique ou du dérivé saturé correspondant.

Des exemples pris dans la série cyclanique parmi les très récents travaux de M. MOUSSERON, mènent à d'intéressantes conclusions. Ainsi l'examen de quelques dérivés acétyléniques se rattachant au méthyl-3 cyclohexane et leur comparaison avec des dérivés éthyléniques ou saturés nous permettent de conclure que le pouvoir rotatoire augmente lorsque la triple liaison s'éloigne du cycle hexagonal. Ainsi le butynyl-1₃ méthyl-3 cyclohexane B est plus actif que le butynyl 1₂-méthyl-3 cyclohexane B lui-même plus actif que le butynyl-1₁ méthyl-3 cyclohexane B.

Pour les alcynes possédant une position invariable de la triple liaison, les pouvoirs rotatoires augmentent avec la condensation en carbone de la chaîne latérale. Les alcynes *cis* dévient davantage dans le sens négatif, le plan de polarisation, que les alcynes *trans*. L'activité optique de ces composés est faible et voisine de celle des composés saturés correspondants; elle est, par contre, fort différente de celle des dérivés éthyléniques.

Les quelques exemples que nous avons pu recueillir parmi les *nitriles* montrent que ces dérivés ne diffèrent pas énormément des carbures saturés.

La triple liaison carbone-azote semble avoir une bien moins grande influence, au point de vue de l'activité optique, que la double liaison correspondante.

Influence du groupement polaire sur le pouvoir rotatoire (influence des halogènes). — Cette étude de la variation du pouvoir rotatoire

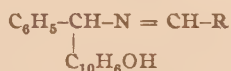
(1) PICKARD et KENYON. — *J. Chem. Soc.*, 1911, 99, 46.

(2) RUPE et KAMBLI. — *Ann.*, 1927, 429, 171, 195.

en fonction de la polarité des groupements substituants peut être rapprochée des travaux faits sur l'action des solvants en fonction de leur moment dipolaire. On retrouve d'ailleurs les mêmes auteurs et c'est RULE qui paraît avoir le plus étudié cette question (1).

On peut citer ses travaux sur les esters du menthol, de l'octanol - 3 et d'acides du type : $R - CH_2 - COOH$ et $o-R - C_6H_4 - COOH$. Nous pouvons en déduire qu'un groupement électronégatif peut être regardé comme créant un champ électropositif, et inversement un substituant électropositif créera un champ électronégatif dans la partie de la molécule à laquelle il est immédiatement attaché. Plus grand est le champ électropositif exercé par le substituant sur le carbone, plus grande sera la variation du pouvoir rotatoire.

De très belles recherches ont été effectuées par BETTI (2) sur des produits de condensation de formule :



où $R - CH =$ est un reste aldéhydique. Leur pouvoir rotatoire moléculaire varie de $+2676^\circ$ à -991° quand la constante de dissociation de l'acide $R - COOH$ varie de 1×10^{-5} à 800×10^{-5} .

Il est intéressant de signaler l'influence particulière des *halogènes* sur le pouvoir rotatoire.

BRAUNS (3) étudiant des dérivés halogénés du groupe des sucres les range en deux classes :

« Ceux dans lesquels l'halogène est directement attaché au carbone asymétrique; dans ce cas, la molécule agit en rapport avec son poids, l'activité augmente avec les densités respectives des halogènes.

(1) RULE et ses collaborateurs. — Dans une série de mémoires dans le *J. Chem. Soc.*, principalement : 1925, **127**, 2168; 1929, pp. 2516 et 2774; 1930, pp. 1887, 1894, 2319; 1935, pp. 1038, 1896, 2924; 1939, p. 962.

(2) BETTI. — *Trans. Faraday. Soc.*, 1930, **26**, 337 in *Bull. Soc. Chim.*, 1931, **30**, 31; — Voir aussi *Gaz. Chim. Italiana*, 1923, **43**, 417.

(3) BRAUNS. — *Ann. Chem. Soc.*, 1925, **47**, 1280, 1285, in *Bull. Soc. Chim.*, 1925, **38**, 1043.

— *Ann. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 2776 in *Bull. Soc. Chim.*, 1927, **42**, 185.

« Ceux dans lesquels les halogènes modifient un groupe asymétrique attaché au carbone asymétrique; dans ce cas chaque molécule agit comme une unité de même façon que la molécule du groupe précédent. »

Les recherches de COHEN (1) montrent que l'effet de rotation augmente avec la masse ou le nombre des atomes d'halogènes. FRANKLAND donne également des exemples (2).

Dans certains cas, pourtant, l'halogène se comporte de façon fort différente (3). C'est ainsi que les deux dérivés bromés correspondant au méthylcamphre (le méthylbromo α camphre et le bromométhyl α camphre) présentent une nette augmentation de l'activité optique. Par contre, deux dérivés correspondant au benzylcamphre (le benzylmonobromo α camphre et le monobromobenzyl α camphre) présentent une diminution du pouvoir rotatoire. Les substitutions sont pourtant comparables. Il y a donc d'autres influences que celles propres à l'halogène lui-même.

Nous trouvons dans la série cyclanique des résultats intéressants. Deux groupes sont à considérer : les dérivés monohalogénés et les dérivés dihalogénés.

Dérivés monohalogénés (4,5) : Les uns possèdent l'halogène directement lié au cycle (ex. : le méthyl -3 chloro -1 cyclohexane A, $[M]_{546} = -1^{\circ}14$). Quel que soit le substituant, Cl, Br ou I, ce sont toujours des composés fort peu actifs, l'halogène, malgré sa masse, tend à se comporter comme un atome d'hydrogène.

Dans les autres dérivés l'halogène est fixé sur une chaîne latérale (ex. : le méthyl -3 chlorométhyl -1 cyclopentane A, $[M]_{546} = -19^{\circ}22$). L'activité optique de tels composés est beaucoup plus élevée, au moins pour l'une des deux formes spatiales, que celle des précédents.

(1) COHEN et ses collaborateurs. — *J. Chem. Soc.*, 1906, **89**, 47; *Ibid.*, 1910, **97**, 1732.

(2) FRANKLAND et TWISS. — *J. Chem. Soc.*, 1910, **97**, 154.

(3) MINGUIN. — *Ann. Chim.*, 1915, **3**, 367.

(4) MOUSSERON, GRANGER et VALETTE. — *Bull. Soc. Chim.*, (5) 1938, **5**, 1265.

(5) MOUSSERON et GRANGER. — *C. R.*, 1938, **207**, 366.

Dérivés dihalogénés (1,2) : Les composés préparés (ex. : le méthyl-4 dibromo-1-2 cyclohexane A, $[M]_{546} = +102^{\circ}27$) présentent une activité optique beaucoup plus importante que celle des dérivés monohalogénés.



La multitude des recherches effectuées dans ce domaine, malgré le peu de cohésion des travaux et l'absence de règle absolue pouvant en découler, montre le grand intérêt que peut présenter à l'heure actuelle l'étude des variations du pouvoir rotatoire en fonction de la constitution chimique.

Notre contribution à cette étude apporte quelques précisions nouvelles sur le rôle du groupement carbonyle en série cyclanique. Les composés que nous envisagerons ont la fonction carbonyle située sur une chaîne latérale, mais voisine d'un carbone asymétrique. Presque tous se rattachent à la *méthyl-3 cyclohexanone active*, préparée à partir de la pulégone, contenue dans l'essence de *Mentha Pulegium* L.

Nous examinerons tout d'abord des composés *cétoniques*, dérivant théoriquement du méthyl-3 méthylalcyclohexane dont l'hydrogène du groupement fonctionnel est remplacé par un radical hydrocarboné.

Puis nous étudierons les *amides* dérivées, soit de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique, soit des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes A et B et nous compléterons ces recherches par l'examen de quelques autres composés, renfermant la fonction *sulfonamide*, dont nous comparerons l'activité à celle des corps précédents.

Notre travail, effectué sous la direction de Monsieur le Professeur GRANGER, dans le laboratoire de Chimie Organique de

(1) MOUSSERON et GRANGER. — C. R., 1937, 203, 325.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — Bull. Soc. Chim., (5) 1938, 5, 24.

la Faculté de Pharmacie de Montpellier, comprend deux parties.
Il est divisé selon le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE

Cétones cyclaniques extranucléaires

Chapitre Premier : Préparation par les organomagnésiens.

Chapitre Deuxième : Formation par transposition moléculaire.

DEUXIÈME PARTIE

Amides cyclaniques

Chapitre Premier : Amides dérivées de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique.

Chapitre Deuxième : Amides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes.

Chapitre Troisième : Amides sulfoniques.

Chapitre Quatrième : Amides dérivées de la bornylamine.

PREMIÈRE PARTIE

CÉTONES CYCLANIQUES EXTRANUCLÉAIRES

Au cours de nos recherches bibliographiques nous avons observé très peu de travaux d'ensemble concernant les composés cétoniques actifs sur la lumière polarisée. Il semble que l'on ne sache encore rien de très précis sur l'activité optique de tels corps.

Nous devons citer toutefois les recherches de RUPE et WILD (1) sur les dérivés de l'amylcétone. Les auteurs ont préparé et étudié une dizaine de composés se rattachant à l'alcool amylique actif. Ils ont observé que l'amylacétoacétate d'éthyle actif, dans lequel le groupement asymétrique est lié à deux carbonyles, possède le pouvoir rotatoire le plus grand. Avec un seul carbonyle, l'activité optique est beaucoup plus faible, mais tout de même plus importante que pour l'alcool amylique.

Ce fait vient confirmer les remarques générales du début de notre travail montrant que le passage de la fonction alcool à la fonction cétone se manifeste généralement par une exaltation du pouvoir rotatoire.

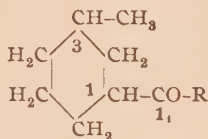
Si nous envisageons, d'une façon plus particulière, les cétones de la série cyclanique, nous voyons qu'elles se divisent du point de vue de la stéréochimie, en deux classes différentes :

— Les unes présentent un groupement carbonyle dans le cycle. Celui-ci n'ayant aucune activité par lui-même, n'intervient que pour créer secondairement une asymétrie moléculaire. Nous pouvons citer la méthyl-3 cyclohexanone active, préparée par décomposition de la pulégone, extraite elle-même de l'essence de *Mentha Pulegium* L. et la méthyl-3 cyclopentanone.

(1) RUPE et WILD. — *Ann.*, 1918, **414**, III.

— Dans les composés du deuxième groupe, la fonction cétone est située sur une chaîne latérale. Ce sont alors des corps analogues aux aldéhydes dans lesquels l'hydrogène du groupe fonctionnel est remplacé par un radical hydrocarboné.

On connaît de nombreuses cétones de la série cyclanique présentant le groupement carbonyle intracyclique; par contre, peu de corps du deuxième groupe, actifs sur la lumière polarisée, ont été décrits. Il était donc intéressant d'entreprendre l'étude de composés répondant à la formule générale :



De plus, nous voulions, secondairement, étudier les réactions de transposition de différents composés époxydiques, pouvant s'isomériser en cétones ou en aldéhydes cyclohexaniques, rattachés aux méthyl-3 alcoylcyclohexanes. Seuls les aldéhydes étant connus, nous avons là une nouvelle raison de préparer les dérivés cétoniques et, cette fois, par un moyen permettant de spécifier exactement leur constitution stéréochimique; la connaissance de la configuration des cétones permettait ainsi de préciser celle des composés provenant des transpositions.

Notre choix s'est arrêté, comme moyen de préparation, à l'action des aldéhydes acycliques sur les magnésiens des méthyl-3 chlorocyclohexanes; nous en donnerons rapidement la raison. MM. MOUSSERON et GRANGER (1) ont montré que l'acide chlorhydrique et le pentachlorure de phosphore réagissant respectivement sur le méthyl-3 cyclohexanol conduisent aux deux méthyl-3 chlorocyclohexanes *cis* et *trans*. Ceci a été démontré par oxydation des magnésiens des dérivés chlorés, l'action de l'oxygène conduisant aux alcools correspondants, qui ont pu être identifiés par leur activité optique et par le point de fusion de leurs phényluréthannes.

Le passage des magnésiens des méthyl-3 chlorocyclohexanes à leurs alcools se faisant sans aucun changement stéréochimique, il

(1) MOUSSERON et GRANGER. — C. R., 1938, 206, 1486.

semble que, de même, la fixation d'un aldéhyde sur ces dérivés chlorés conduira à des alcools extranucléaires (puis par oxydation, à des cétones) pouvant se rattacher au composé chloré d'origine. Nous avons là un excellent moyen d'identification des produits de transposition.

Les cétones cyclohexaniques examinées dans ce travail seront donc obtenues par différents procédés.

Dans un premier chapitre nous envisagerons leur préparation à partir des alcools correspondants (non encore bien étudiés en raison du nombre plus élevé des isomères), eux-mêmes formés dans l'action des aldéhydes sur les méthyl-3 chlorocyclohexanes A et B. Lorsque le rendement deviendra trop faible, nous les préparerons par action des magnésiens acycliques sur le méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane.

Dans un deuxième chapitre nous discuterons de leur obtention par transpositions de divers composés époxydiques. De plus la transposition nous renseignera sur la constitution stéréochimique de ces époxydes.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION PAR LES ORGANOMAGNÉSIENS

Comme nous l'avons déjà précisé, l'action des magnésiens des méthyl-3 chlorocyclohexanes A et B sur les aldéhydes acycliques conduit aux (méthyl-3 cyclohexyl) alcoylcarbinols qui, par oxydation, fournissent les cétones correspondantes.

Au cours des différentes manipulations, notre attention fut attirée par les rendements très faibles en alcools, d'importantes réactions secondaires semblant intervenir. D'ailleurs les propriétés réductrices du chlorure de cyclohexylmagnésium avaient fait l'objet de recherches importantes de la part de MM. MOUSSERON et GRANGER (1).

Nous avons pu faire des remarques analogues lors de la préparation de la phénylcyclohexylcarbinamine et de la dicyclohexylcarbinamine, amines encore inconnues, préparées en vue de leur étude complète et de la préparation de leurs amides. En effet, dans le premier temps de cette synthèse, c'est-à-dire lors de l'action du formiate d'éthyle ou de l'aldéhyde benzoïque sur le chlorure de cyclohexylmagnésium, nous avons constaté un rendement en alcool assez éloigné du rendement théorique, surtout en ce qui concerne le dicyclohexylcarbinol. Il intervient des réactions secondaires, donnant naissance à d'autres substances, parfois dans de grandes proportions, ceci, à cause des très grandes propriétés réductrices du chlorure de cyclohexylmagnésium.

Il nous a paru intéressant d'examiner et d'identifier les produits formés au cours de ces réactions. Les méthyl-3 chlorocyclohexanes étant obtenus difficilement et une isomérie *cis-trans* venant compliquer le problème, du fait de l'existence de deux carbones asymétriques, nous nous sommes arrêtés à l'étude des magnésiens du chlorure de cyclohexyle.

(1) MOUSSERON et GRANGER. — *C. R.*, 1937, **204**, 986; *Bull. Soc. Chim.* (5), 1938, **5**, 25; *Ibid.* (5), 1942, **9**, 765.

Nous étudierons donc les propriétés réductrices du chlorure de cyclohexylmagnésium, puis nos recherches porteront sur la préparation, par les magnésiens, des cétones méthyl-3 cyclohexaniques extranucléaires actives.

I. — Propriétés réductrices du chlorure de cyclohexylmagnésium.

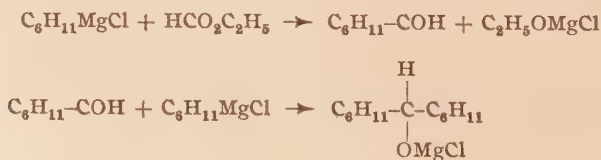
Nous avons envisagé l'étude de l'action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur des esters, des aldéhydes et des cétones.

ACTION DU CHLORURE DE CYCLOHEXYLMAGNÉSIUM SUR LES ESTERS.

Nous examinerons successivement l'action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur des esters acycliques de constitution voisine, le formiate d'éthyle et l'acétate d'éthyle. Parallèlement, nous étudierons son action sur l'orthoformiate d'éthyle.

Action sur le formiate d'éthyle.

L'action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur le formiate d'éthyle conduit normalement au dicyclohexylcarbinol selon une réaction étudiée par SABATIER et MAILHE (1). Il se forme tout d'abord l'aldéhyde qui entre immédiatement en réaction avec une seconde molécule du magnésien :



Mais à côté de cet alcool prennent naissance d'autres composés que nous étudierons ici.

Nous avons tout d'abord préparé le chlorure de cyclohexylmagnésium en faisant réagir le chlorure de cyclohexyle (3 molé-

(1) SABATIER et MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1905 (3), **33**, 79.

cules) sur le magnésium (3 molécules) en présence d'éther anhydre. L'opération est facile et le mélange doit être réfrigéré. Puis le ballon contenant le magnésien formé est placé dans un mélange de glace et de sel à une température de -10° . A l'aide d'une ampoule à brome, on fait arriver goutte à goutte une solution étherée contenant une molécule de formiate d'éthyle.

En effet, en opérant en présence d'un excès de magnésien au contact duquel se trouvera l'aldéhyde, les réactions secondaires sont renforcées et deviennent alors très nettes. On a donc intérêt à employer les proportions indiquées ci-dessus et à faire arriver l'ester formique dans le magnésien.

Après destruction de ce dernier et extraction des produits formés, nous avons isolé, à côté du *dicyclohexylcarbinol* produit par la réaction normale, du *cyclohexène*, du *cyclohexanol*, du *méthylol-cyclohexane* et du *dicyclohexylméthane*.

Le *cyclohexène*, $Eb_{760} = 83^{\circ}$; $d_4^{20} = 0,811$, provenant de la fraction de tête rectifiée, est isolé en mélange avec le *cyclohexane*, provenant du chlorure de cyclohexylmagnésium en excès et l'on obtient un liquide décolorant le brome. En agitant le mélange des deux carbures avec de l'acide sulfurique qui s'unit seulement au cyclohexène (double liaison), il se produit une diminution de volume permettant d'apprécier la quantité de carbure éthylénique. De plus, en opérant comparativement à une solution de cyclohexène de titre connu, nous avons pu déterminer, grâce à un dosage par le brome, la quantité de cyclohexène formé.

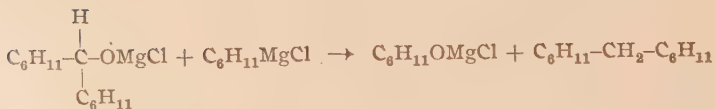
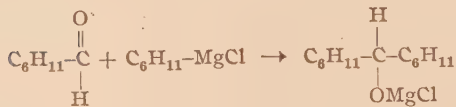
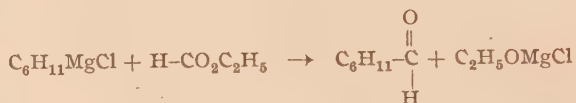
Une série de distillations fractionnées, sous la pression atmosphérique et à l'aide d'une colonne à spirale de 0 m 50 de hauteur, permet de séparer les deux alcools, le *cyclohexanol* et le *méthylol-cyclohexane*.

Le *cyclohexanol*, $Eb_{760} = 160^{\circ}$, a été identifié par sa densité, $d = 0,963$ et la formation de sa phényluréthane, F. 85° . Nous verrons plus loin qu'il ne provient pas, comme l'ont supposé certains auteurs, d'une oxydation directe du magnésien par l'oxygène atmosphérique. En effet, après destruction, du bromure de cyclohexylmagnésium, abandonné deux heures à l'air libre, donne moins de 1 % de cyclohexanol.

Le méthylolcyclohexane, entrevu par BOUVEAULT (1) lors des réactions de désoxydation des organomagnésiens, est assez facilement isolable. Son point d'ébullition ($Eb_{760} = 180^{\circ}$) est très voisin de celui du cyclohexanol; de plus les deux phényluréthannes présentent des points de fusion peu différents. Nous l'avons caractérisé d'abord par ces constantes, puis nous avons déterminé sa densité: $d_4^{20} = 0,928$ et une oxydation chromique nous a conduit à l'aldéhyde correspondant que nous avons identifié par formation de sa semicarbazone.

Enfin, en queue de distillation, nous avons caractérisé nettement le *dicyclohexylméthane* : $E_{b_{10}} = 110^{\circ}$; $d_{25} = 0,894$ (2) et le *dicyclohexylcarbinol* : $E_{b_{21}} = 166^{\circ}$; $P = 63^{\circ}$ (3).

Nous pouvons expliquer la formation du cyclohexanol et celle du dicyclohexylméthane par la réaction suivante :



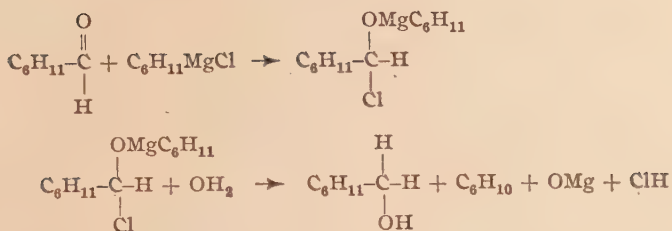
Il y a en somme, réduction du dicyclohexylcarbinol par une troisième molécule de magnésien.

Le méthylcyclohexane et le cyclohexène se forment à partir du méthylcyclohexane par intervention d'une nouvelle molécule de magnésien :

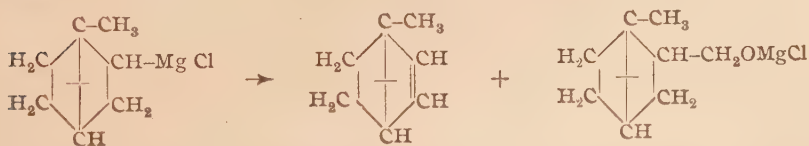
(1) BOUVEAULT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1903, **29**, 1051.

(2) ADAMS et MARSHALL. — *J. am. chem. Soc.*, 1928, **50**, 1970.

(3) SABATIER et MAILHE. — Loc. cit.



Ce type de réaction semble n'avoir été signalé qu'une seule fois. BOUSSET et Mlle VAUGIN (1) ont obtenu du bornylène et du méthylolcamphane en mettant en présence le magnésien du chlorhydrate de pinène et le formiate d'éthyle. Dans ce cas particulier, la réaction normale disparaît alors totalement :



Il est curieux de noter, dans les deux cas, l'existence du noyau cyclohexanique.

Nous voyons donc que les réactions secondaires qui interviennent ici sont de deux types :

La réaction I, donnant lieu à la formation de cyclohexanol et de dicyclohexylméthane, est une réaction de désoxydation du magnésien du dicyclohexylmagnésium par le chlorure de cyclohexylmagnésium en excès, par suite d'échange de groupement.

La réaction II, donnant naissance au cyclohexène et au méthylolcyclohexane, est expliquée en envisageant un autre mode de fixation de la seconde molécule de magnésien sur le méthylal-cyclohexane intermédiaire. Elle est voisine de celle observée par MM. MOUSSERON et GRANGER (2) dans le cas des acides. Ces deux réactions secondaires, venant diminuer le rendement en dicyclohexylcarbinol, ont lieu simultanément; elles sont tout à fait indépendantes l'une de l'autre, mais sont toutes les deux influencées par la température.

(1) BOUSSET et VAUGIN (Mlle). — *Bull. Soc. Chim.* (4), 1930, **47**, 992.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.* (5), 1938, **5**, 25.

En opérant à trois températures différentes et en calculant, d'après le poids des produits formés et la quantité de chlorure de cyclohexyle mis en réaction, le pourcentage de chaque corps, on peut apprécier d'une manière relative les vitesses de ces diverses réactions.

L'expérience précédemment décrite a été effectuée à la température de -10° , en refroidissant le ballon dans un mélange de glace et de sel. On peut ainsi isoler :

5 % de dicyclohexylméthane
8 % de méthylolcyclohexane

En opérant à 35° , température d'ébullition de l'éther et en employant les mêmes proportions de corps réagissants, nous trouvons :

20 % de dicyclohexylméthane
5 % de méthylolcyclohexane

Afin d'opérer à une plus forte température, nous avons remplacé le formiate d'éthyle, $Eb_{760} = 54^{\circ}$, par du formiate de cyclohexyle, $Eb_{760} = 162^{\circ}$ et nous avons remplacé l'éther, solvant du magnésien, par du toluène, $Eb_{760} = 110^{\circ}$.

Le formiate de cyclohexyle a été obtenu en faisant agir de l'acide formique à 90 % sur du cyclohexanol en présence d'acide sulfurique et de benzène (1).

L'action du formiate de cyclohexyle, en excès, sur le chlorure de cyclohexylmagnésium, en opérant à la température d'ébullition du toluène a fourni :

70 % de dicyclohexylméthane
2 % de méthylolcyclohexane

(1) Les proportions employées furent les suivantes :

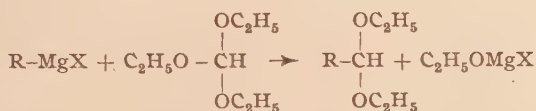
Cyclohexanol	70 grammes
Acide formique à 90 %	42 grammes
Acide sulfurique pur	50 grammes
Benzène	100 centimètres cubes

Après un chauffage de deux heures à 80° , la couche benzénique est séparée, neutralisée et jointe aux produits résultant de l'extraction du résidu. Après évaporation du solvant et rectification à l'aide d'une colonne à spirale, on obtient l'ester dont la pureté a été contrôlée par une saponification avec une solution titrée de soude. Le dosage de la soude en excès a montré que le produit renfermait 95 % d'ester.

Les résultats de ces trois opérations nous montrent que la réaction conduisant au dicyclohexylméthane, est augmentée considérablement par la température tandis que celle donnant le méthylolcyclohexane, est au contraire fortement diminuée.

Action sur l'orthoformiate d'éthyle.

L'orthoformiate d'éthyle réagit sur les magnésiens en produisant les acétals, selon la réaction très simple :



Par hydrolyse, on passe aux aldéhydes correspondants. Cette méthode a été découverte simultanément par TCHITCHIBABINE (1) et par BODROUX (2). Elle fut utilisée par de nombreux auteurs. SABATIER et MAILHE (3) ont préparé le méthylalcyclohexane en faisant réagir l'orthoformiate d'éthyle sur le chlorure de cyclohexylmagnésium. MOUREU (4) a utilisé ce procédé pour la préparation du diacétal acétylénique par action du magnésien de l'acétylène sur l'orthoformiate d'éthyle. WOOD et COURLY (5), en faisant agir le bromure d'éthylmagnésium sur l'orthoformiate d'éthyle obtiennent un rendement de 73 % en acétal, par amélioration de la technique de BODROUX et TCHITCHIBABINE. DÉTRIE (6) faisant réagir l'orthoformiate d'éthyle sur le bromure de cyclohexylmagnésium, n'obtient que 15 % d'aldéhyde, par hydrolyse de l'acétal.

Dans le cas étudié ici, nous avons fait arriver goutte à goutte l'orthoformiate d'éthyle dans le chlorure de cyclohexylmagnésium; la réaction est lente et il est nécessaire de chauffer au bain-marie, sous réfrigérant ascendant, pendant deux heures environ. Au

(1) TCHITCHIBABINE. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1904, **37**, 186 et 850.

(2) BODROUX. — *C. R.*, 1904, **138**, 93, 700. — *Bull. Soc. Chim.*, 1904, **31**, 483, 485, 824.

(3) SABATIER et MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1905 (3), **33**, 79.

(4) MOUREU. — *Bull. Soc. Chim.*, 1907, **1**, 106.

(5) WOOD et COURLY. — *Journ. Soc. Chem. Ind.*, 1923, p. 42.

(6) DÉTRIE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923, **33**, 1269.

moment de la décomposition du magnésien par l'eau chlorhydrique, on remarque une franche odeur d'aldéhyde et lors du fractionnement, on retrouvera du formiate d'éthyle.

Après évaporation du solvant et distillation du résidu, on ne décèle pas de produits de réactions secondaires, si ce n'est très peu de cyclohexanol provenant d'une légère oxydation du magnésien. Il ne se produit que la réaction normale donnant l'acétal, $Eb_{20} = 109^{\circ}-110^{\circ}$, que nous avons caractérisé. Ceci s'explique aisément puisque l'aldéhyde n'est pas libre, mais sous forme d'acétal qui ne subit pas l'influence réductrice. Comme il a déjà été dit, lors de la rectification du résidu éthéré, nous avons mis en évidence du formiate d'éthyle. Il semble n'avoir pris naissance que lors de la décomposition par l'eau chlorhydrique, sinon on retrouverait du dicyclohexylcarbinol.

Action sur l'acétate d'éthyle.

L'opération doit être effectuée exactement comme dans le cas du formiate d'éthyle. On fait arriver, goutte à goutte, une molécule d'ester, dilué au demi dans de l'éther anhydre, sur trois molécules de magnésien placées dans un ballon refroidi par un mélange de glace et de sel. Après décomposition et distillation du résidu d'extraction de l'éther, on isole les produits de la réaction normale.

Il n'a pas été retrouvé l'éthylol-1₁ cyclohexane qui aurait pris naissance par une réaction voisine de celle qui conduit au méthylol-cyclohexane dans les opérations précédentes. Il n'y a donc pas de réduction de ce type dans ce cas.

Par contre, nous avons isolé une petite quantité, (5%), d'acétate de cyclohexyle, $Eb_{760} = 175^{\circ}$, qui semble se former au cours des réactions suivantes :

Il y a tout d'abord oxydation du magnésien :



puis double décomposition entre l'acétate d'éthyle et le cyclohexanolate de magnésium :



On peut en effet obtenir l'acétate de cyclohexyle, avec un rendement de 50 %, en laissant en contact pendant plusieurs jours une molécule d'acétate d'éthyle avec une molécule de cyclohexanolate de magnésium.

Tout d'abord, nous avons préparé le magnésien en faisant réagir 50 grammes de chlorure de cyclohexyle sur 12 grammes de magnésium, puis nous avons oxydé le produit formé, réfrigéré, en y faisant passer un courant d'oxygène. Il se forme alors un composé pâteux qu'il est nécessaire de diluer avec de l'éther anhydre.

Sur le cyclohexanolate de magnésium, nous avons fait réagir l'acétate d'éthyle en excès, soit 24 grammes. La réaction n'étant pas très vive, il est nécessaire de chauffer le magnésien au bain-marie pendant 8 heures; nous avons ensuite laissé le tout en contact pendant une quinzaine de jours. Après distillation, il se retrouve les produits suivants: acétate d'éthyle (12 gr.), cyclohexanol (20 gr.), acétate de cyclohexyle (20 gr.), dicyclohexyle (3 gr., provenant de l'action du chlorure de cyclohexyle sur le magnésien).

Des réactions de ce type, donnant lieu à la formation d'esters à poids moléculaires élevés, ont déjà été observées par STADNIKOFF (1) qui obtient l'acétate de méthylcyclohexyle par chauffage de huit heures à reflux du magnésien cyclohexanique avec l'acétate d'éthyle.

ACTION DU CHLORURE DE CYCLOHEXYLMAGNÉSIMUM SUR LES ALDÉHYDES ET LES CÉTONES

Nous avons étudié l'action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur l'aldéhyde benzoïque et sur la cyclopentanone.

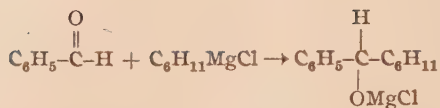
Action sur l'aldéhyde benzoïque.

Cette réaction du chlorure du cyclohexylmagnésium sur l'aldéhyde benzoïque avait déjà été étudiée par SABATIER et MAILHE (2); elle conduit au phénylcyclohexylcarbinol, F. 60°; $E_b_{18} = 175^{\circ}$ -176° (3):

(1) STADNIKOFF. — *J. Chim. Phys. Russe*, 1914, **46**, 887.

(2) SABATIER et MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **33**, 78.

(3) REICH VAN VIJCH et WALLE. — *Helv. Chim. Acta*, 1921, **3**, 242.



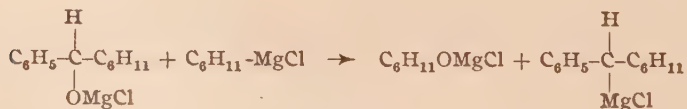
Ce composé a été préparé par différents auteurs qui donnent des points de fusion plus faibles que celui que nous avons trouvé (F. 60°); c'est ainsi que SABATIER et MAILHE (1) indiquent F. 41°, tandis que SCHORIGIN (2) a obtenu un produit fondant à 51°.

En même temps que le phénylcyclohexylcarbinol, il se forme lors de la réaction de l'alcool benzylique, $\text{Eb}_{760} = 206^\circ$, provenant de la réduction de l'aldéhyde par le magnésien.

RHEINBOLDT et ROLEFF (3) sont parvenus à un rendement de 57 % en alcool benzylique en opérant en milieu toluénique afin d'élever la température. HESS et RHEINBOLDT (4) opérant en présence de benzène arrivent jusqu'à 75 % d'alcool benzylique.

Cette réaction de réduction est très comparable à celle que nous avons signalée dans l'action du formiate d'éthyle sur le chlorure de cyclohexylmagnésium.

A coté de ces réactions, opérant en présence d'un excès de magnésien, nous avons pu isoler du cyclohexylphénylméthane obtenu par une réaction de désoxydation comparable à celle donnant naissance au dicyclohexylméthane :



Le cyclohexylphénylméthane distille vers 135° sous 10 mm, et cristallise aussitôt. Nous n'avons pu l'identifier avec certitude, car KLAGES (5) qui l'a préparé n'indique pas ses constantes.

Nous avons essayé de l'obtenir par hydrogénation du cyclohexylidènephénylméthane, $\text{C}_6\text{H}_{10} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Eb}_{10} = 117^\circ$. L'hydrogénation est difficile et très incomplète.

(1) SABATIER et MAILHE — *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **33**, 78.

(2) SCHORIGIN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1925, **58**, 2028.

(3) RHEINBOLDT et ROLEFF. — *J. für prakt. Chem.*, 1925, **109**, 175.

(4) HESS et RHEINBOLDT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1921, **54**, 2043.

(5) KLAGES. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, **40**, 2366.

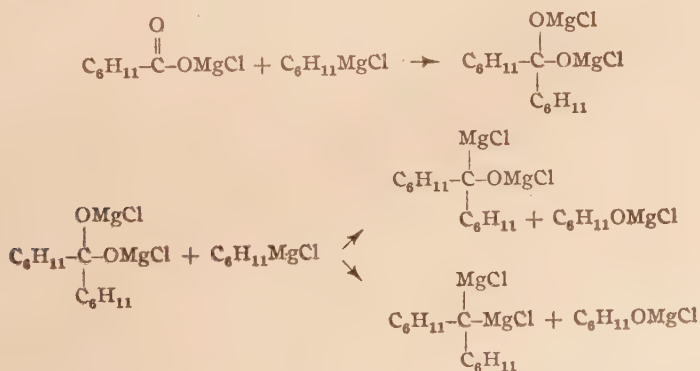
Action sur la cyclopentanone.

Voulant étudier l'action du cyclohexylmagnésium sur les cétones, nous l'avons fait réagir sur la *cyclopentanone*; les réactions ayant lieu sont identiques, il se forme du *cyclohexène* et du *cyclohexanol*. Nous avons de préférence employé la cyclopentanone au lieu de la cyclohexanone afin de ne pas être gêné par les réactions de réduction qui nous auraient, dans le second cas, conduit à du cyclohexanol, rendant ainsi impossible toute interprétation des résultats.



Nous remarquons que les réactions que nous venons d'étudier présentent entre elles de très nombreuses analogies. Elles se rapprochent beaucoup de celles observées par MM. MOUSSERON et GRANGER (1) dans des travaux antérieurs, relatant de l'action réductrice des organomagnésiens et plus particulièrement du chlorure de cyclohexylmagnésium vis-à-vis des composés présentant un groupement carbonyle : acides, esters, chlorures d'acides.

Si nous prenons, par exemple, le cas des acides, à côté de la réaction normale, on observe toute une série de réactions secondaires que nous pouvons représenter ainsi :



Ces réactions expliquent la formation du *cyclohexanol*, du *dicyclohexylméthane* et du *dicyclohexylcarbinol*.

(1) MOUSSERON et GRANGER. — C. R., 1937, 204, 986.

Un mécanisme de fixation du magnésien sur la double liaison, $C \equiv O$, semblable à celui donné par VANINE (1) à propos de l'action du magnésium sur les aldéhydes, permet de concevoir la formation du cyclohexène et celle du méthylolcyclohexane.

C'est par ce même mécanisme que nous avons expliqué la formation de ces deux composés, lors de l'action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur le formiate d'éthyle.

Toutes ces réactions peuvent être rattachées à deux groupes. Les unes sont des réactions de désoxygénation de la molécule réagissante; les autres sont des réactions de réduction et conduisent à des alcools et à du cyclohexène.

Celles relatives aux aldéhydes et aux cétones ont été souvent étudiées. C'est ainsi que TUOT (2) montre leur fréquence en série aliphatique, lorsque le magnésien présente un carbone tertiaire en α , β ou γ , ou lorsque la fonction cétone est protégée par des ramifications de chaînes adjacentes.

Nous pouvons concevoir ces mêmes phénomènes d'encombrement stérique pour expliquer les réactions que nous avons observées. Le noyau cyclanique peut gêner les réactions bien que le magnésien soit secondaire; de même le groupement $C=O$ voisinant toujours avec un cycle volumineux, on conçoit la non formation de tricyclohexylcarbinol en faisant agir la dicyclohexylcétone sur le chlorure de cyclohexylmagnésium. Il ne se forme que du dicyclohexylcarbinol et du cyclohexène (3).

Toutefois, il est difficile de concevoir la formation du cyclohexène en même temps que l'obtention d'un alcool secondaire à partir de la fonction cétone.

Les conceptions de VANINE (4) paraissent suffisantes pour expliquer l'apparition du méthylolcyclohexane. Elles ne sont pourtant pas en concordance avec les travaux de TUOT (5) qui constate que lorsque le carbure est gazeux, il se dégage avant la condensation magnésienne.

(1) VANINE. — *J. Chim. Phys. Russe*, 1915, **48**, 1094.

(2) TUOT. — *C. R.*, 1936, **206**, 1019, 1124.

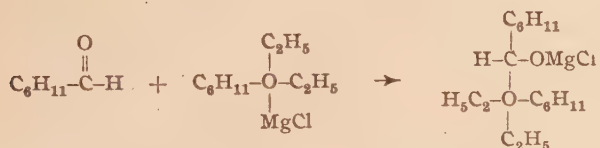
(3) SABATIER et MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.* (3), 1905, **33**, 79.

(4) VANINE. — *Loc. cit.*

(5) TUOT. — *C. R.*, 1939, **208**, 1026.

Il existe de nombreuses autres hypothèses que nous pourrions peut-être envisager pour l'explication de ces réactions secondaires.

Pour GRIGNARD (1) l'éther est sous la forme *oxonium* et prend ainsi une part active à la réaction, l'oxonium éthéroorganomagnésien se fixant en bloc sur la molécule :



Dans ce cas particulier il n'y aura pas formation de l'alcool secondaire prévu, mais apparition de *cyclohexène* et de méthylol-cyclohexane par un phénomène spécial :



Dans l'hypothèse de HESS et RHEINBOLDT (2) et de RHEINBOLDT et ROLEFF (3) il y aurait scission du dérivé organomagnésien en cyclohexène et en hydrohalogénure de magnésium, MgXH , ayant des propriétés très réductrices et transformant l'aldéhyde en alcool :



(1) GRIGNARD. — *C. R.*, 1901, **132**, 560.

(2) HESS et RHEINBOLDT. — *Ann.*, 1924, **437**, 272.

(3) RHEINBOLDT et ROLEFF. — *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1924, **57**, 1921.

Nous devons rappeler, et ceci vient appuyer cette théorie, que le brome du dibromo-1-2 cyclohexane est facilement éliminé par le magnésium en milieu étheré anhydre et conduit au cyclohexène (1); il se forme d'une façon intermédiaire un monomagnésien instable :

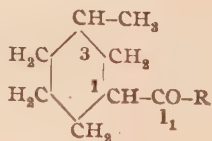


Le nombre des hypothèses tendant à expliquer les réactions secondaires des organomagnésiens est excessivement grand et les chimistes, observant des réactions nouvelles, en cherchant des explications. Si celles-ci ne sont pas toujours vérifiables ni à l'abri des objections, elles permettent toutefois une interprétation des phénomènes.

En ce qui concerne l'étude des combinaisons magnésiennes du chlorure de cyclohexyle, il est intéressant de noter les phénomènes réducteurs extrêmement marqués; ils modifient profondément les réactions normales et entraînent, par des réactions secondaires, une diminution très importante des rendements.

II. — Cétènes méthylcyclohexaniques actives.

Nos recherches ont porté sur des composés actifs répondant à la formule générale :



La présence de deux atomes de carbone asymétriques a pour conséquence l'existence de deux isomères racémiques, l'un *cis*, l'autre *trans*. Il en est de même des formes actives présentant la même configuration quant à l'atome de carbone 3.

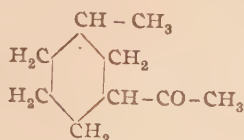
(1) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1937, 4, 1196.

La structure de ces cétones *cis* et *trans* est encore difficile à préciser mais, comme nous l'avons déjà signalé, on peut les rattacher aux dérivés chlorés servant à leur préparation.

Nous adopterons dans la nomenclature de ces composés les lettres A et B, au lieu des désinances *cis* et *trans*, l'isomère A pouvant être rattaché au dérivé chloré préparé à partir de l'acide chlorhydrique et l'isomère B au dérivé chloré provenant de l'action du pentachlorure de phosphore.

En vue d'examiner la variation de l'activité optique avec le poids du radical lié au groupement carbonyle, nous avons préparé les cétones pour lesquelles $R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_5H_{11}$.

MÉTHYL -3 ÉTHYLONE -1 CYCLOHEXANES ACTIFS



Les méthyl -3 éthylone -1 cyclohexanes actifs ont été obtenus par oxydation chromique des méthyl -3 (éthylol -1) -1 cyclohexanes provenant de l'action de l'éthanal sur les magnésiens des méthyl -3 chloro -1 cyclohexanes.

Les méthyl -3 chloro -1 cyclohexanes employés dans ces réactions proviennent soit de l'action du pentachlorure de phosphore, soit de celle de l'acide chlorhydrique sur le méthyl -3 cyclohexanol (1).

Le dérivé provenant de l'action de l'acide chlorhydrique sur le méthyl -3 cyclohexanol est constitué par un mélange à parties égales des isomères A, $[\alpha]_{579} = -0^{\circ}77$, et B, $[\alpha]_{579} = -0^{\circ}45$, tandis que le dérivé résultant de l'action du pentachlorure de phosphore sur l'alcool renferme surtout l'isomère B (2).

(1) VALETTE. — *Thèse Univ.* (Pharmacie), Montpellier, 1937, p. 38.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.* (5), 1933, 5, 1265.

Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (PCl_5).

300 grammes de méthyl-3 cyclohexanol actif sont traités par le pentachlorure de phosphore à froid (1). A cet effet, 20 grammes de cet alcool sont dissous dans 100 centimètres cubes de benzène et placés dans un petit ballon surmonté d'un tube effilé et maintenu à -10° ; puis on y ajoute, par petites portions, 40 grammes de pentachlorure de phosphore pulvérisé. Plusieurs opérations sont effectuées simultanément.

L'addition terminée, les contenus des ballons sont réunis et chauffés au bain-marie pendant trois heures. Après décomposition de l'excès de pentachlorure de phosphore et neutralisation par une solution de carbonate acide de sodium, la couche benzénique est séparée et la couche aqueuse extraite à l'éther; les solvants sont ensuite éliminés, et une distillation sous pression réduite donne le méthyl-3 chloro-1 cyclohexane, avec prédominance du composé B : $\text{Eb}_{10} = 39^\circ$; $d_{23} = 0,968$; $n_D^{25} = 1,4570$; $[\alpha]_{579}^{18} = -0,45$.

Le méthyl-3 (éthylol-1₁)-1 cyclohexane est alors préparé par action de l'éthanal sur le magnésien du méthyl-3 chloro-1 cyclohexane.

On fait réagir 150 grammes de dérivé chloré sur 30 grammes de magnésium en présence d'éther anhydre. L'attaque du magnésium est assez lente. Lorsque la réaction paraît terminée, on chauffe encore une heure au bain-marie à 35° . Puis on verse lentement le magnésien sur de l'éthanal en excès, dilué au tiers dans l'éther anhydre. L'opération doit être effectuée dans un mélange réfrigérant, à la température de -10° environ.

Par addition d'acide chlorhydrique à 70 % et de glace pilée, on libère les produits formés. La couche éthérée est décantée et la solution aqueuse extraite plusieurs fois à l'éther. Les liquides sont réunis, lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium anhydre et le solvant éliminé par distillation. Le résidu, contenant l'alcool, est distillé à l'aide d'une colonne à spirale de 1 mètre de hauteur. On obtient ainsi le méthyl-3 (éthylol-1₁)-1 cyclohexane, $\text{Eb}_{55} = 120^\circ$.

(1) VALETTE. — *Thèse Univ.* (Pharmacie), Montpellier, 1937, p. 38.

Nous avons ainsi préparé 95 grammes d'alcool que nous avons oxydés par un mélange sulfochromique en milieu acide de façon à obtenir la cétone correspondante.

Dans ce but, les 95 grammes de méthyl-3 (éthylol-1₁)-1 cyclohexane sont dilués dans 300 centimètres cubes d'acide acétique et maintenus au bain-marie, à la température de 60° environ. On y verse peu à peu le mélange oxydant, préparé dans les proportions suivantes :

Bichromate de potassium pulvérisé	68 grammes
Acide sulfurique	90 grammes
Eau distillée	180 centimètres cubes

L'opération dure environ une heure et le mélange est ensuite maintenu trente minutes au bain-marie et agité de temps en temps. Après refroidissement, il est extrait plusieurs fois à l'éther. Les couches étherées, réunies, sont traitées par de la soude à 10 % de façon à neutraliser l'acide acétique, lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après élimination du solvant, la cétone est fractionnée à la température ordinaire, à l'aide d'une colonne à spirale de 2 mètres de haut, calorifugée.

Nous avons pu suivre les variations de l'activité optique des différentes portions :

Fractions	Eb ₇₆₀	l = 0,5	
		ρ ₅₄₆	ρ ₅₇₉
1	169° -170°	+ 5°50	+ 4°48
2	170° -173°	+ 4°84	+ 3°84
3	173° -179°	+ 3°68	+ 2°88
4	179° -184°	+ 2°83	+ 2°20
5	184° -187°	+ 1°56	+ 1°18
6	187° -192°	+ 0°14	+ 0°07
7	192°	+ 0°15	+ 0°10
8	192°	+ 0°55	+ 0°40
9	192°	+ 1°26	+ 1°03
10	193°5	+ 1°24	+ 1°03
11	194° -194°5	+ 1°42	+ 1°17
12	194°5	+ 1°54	+ 1°26
13	194°5-196°	+ 1°86	+ 1°58
14	197°	+ 1°52	+ 1°32
15	197° -198°	+ 1°35	+ 1°13

Les fractions 11, 12, 13 et 14 sont traitées par le chlorhydrate de semicarbazide en présence d'alcool et de soude. Les semicarbazones sont ensuite purifiées par cristallisations dans l'alcool à 95°.

On obtient différentes fractions présentant les constantes suivantes :

Fractions	$[\alpha]_{546}$ (éthanol; c : 0,4 %)	F.
1	- 6°9	195°-196°
2	- 6°9	195°-196°
3	- 6°4	195°
4	- 6°0	195°
5	- 6°4	190°
6	- 9°0	180°

Des purifications successives conduisent à une forte proportion d'une substance bien cristallisée, présentant les constantes de la fraction 1 : F. 195°-196°; $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}9$ (éthanol; c = 0,4 %) et correspondant à la cétone B.

La semicarbazone, traitée par une solution aqueuse d'acide oxalique, permet de régénérer le méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane B qui est purifié par un entraînement à la vapeur d'eau suivi d'une rectification à l'aide d'une colonne à spirale de 0 m. 50.

Le produit pur est caractérisé par les propriétés suivantes : $E_{b_{760}} = 194^{\circ}-195^{\circ}$; $d_{25} = 0,902$; $n_D^{25} = 1,4469$; $[\alpha]_{546} = +7^{\circ}41$; $[\alpha]_{579} = +6^{\circ}27$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,181$; R. M. trouvée = 41,47 (calculée = 41,57).

Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (HCl).

Le mélange de 300 grammes de méthyl-3 cyclohexanol et de 900 grammes d'acide chlorhydrique pur est maintenu à l'ébullition pendant trois heures, sous réfrigérant ascendant. Après refroidissement, la couche supérieure, contenant le dérivé chloré, est séparée et la partie chlorhydrique inférieure extraite à l'éther. Le produit de ces opérations, lavé à l'eau et neutralisé, conduit, après élimination du solvant et plusieurs fractionnements, aux deux méthyl-3 chlorocyclohexanes avec prédominance du composé A : $E_{b_{10}} = 40^{\circ}$; $d_{23} = 0,963$; $n_D^{23} = 1,4561$; $[\alpha]_{57}^{18} = -0^{\circ}77$.

Nous avons ensuite préparé le méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane à partir de ce dérivé chloré.

La technique opératoire est la même que celle suivie pour l'obtention du composé précédent.

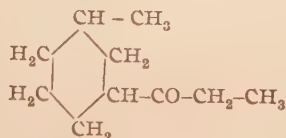
Le méthyl-3 éthylol-1 cyclohexane isolé, puis oxydé par le mélange sulfochromique en milieu acétique donne naissance à la cétone. Celle-ci, distillée à la pression ordinaire, est purifiée par formation des semicarbazones suivie de fractionnement dans l'alcool à 95°.

Dans ce cas, on isole à la fois la semicarbazone précédente, F. 195°-196° et son isomère bien plus soluble, F. 160°; $[\alpha]_{546} = -20.5$ (éthanol; c = 0,4 %).

Le méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane, résultant de l'hydrolyse de la semicarbazone F. 160°, est constitué par l'isomère A à l'état pur : $Eb_{760} = 193.0$; $d_{25} = 0,906$; $n_D^{25} = 1,4455$; $[\alpha]_{546} = +8.10$; $[\alpha]_{579} = +6.74$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,88$; R. M. trouvée = 41,10 (calculée = 41,57).

Les deux cétones stéréoisomères présentent des pouvoirs rotatoires très voisins; il y a, par contre, une plus grande différence entre leurs semicarbazones.

MÉTHYL-3 (PROPYLONE-1₁)-1 CYCLOHEXANES



Les méthyl-3 (propylone-1₁)-1 cyclohexanes sont préparés comme les composés précédents : oxydation sulfochromique des méthyl-3 (propylol-1₁)-1 cyclohexanes résultant de l'action du propanal sur les magnésiens des méthyl-3 chloro-1 cyclohexanes.

Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (PCl₅).

Trente grammes de méthyl-3 chloro-1 cyclohexane, résultant de l'action de PCl₅ sur le méthyl-3 cyclohexanol, ont donné vingt grammes de méthyl-3 (propylol-1₁)-1 cyclohexane qui, oxydés, ont fourni quinze grammes de cétone, $Eb_{30} = 110.0$.

Celle-ci a été purifiée par formation des semicarbazones et cristallisations dans l'alcool à 95°.

Par ce procédé, nous avons obtenu 20 % de la semicarbazone la moins soluble : F. 136°; $[\alpha]_{546} = -18^{\circ}5$ (éthanol; c. = 0,4 %), correspondant à l'isomère B. En queue de cristallisation, de nombreux fractionnements nous ont permis d'isoler la semicarbazone correspondant à l'isomère A, plus soluble et moins active, F. 114°; $[\alpha]_{546} = -12^{\circ}0$ (éthanol; c. = 0,4 %).

Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (HCl).

L'action du propanol sur le magnésien du méthyl-3 chloro-1 cyclohexane (provenant de HCl) conduit, après oxydation de l'alcool formé, à un mélange de deux méthyl-3 (propylone-1₁)-1 cyclohexanes A et B. Le fractionnement des semicarbazones montre que les deux isomères existent en proportions égales.

Les cétones isomères, régénérées de leurs combinaisons par traitement oxalique, présentent les constantes suivantes :

Méthyl-3 (propylone-1₁)-1 cyclohexane A :

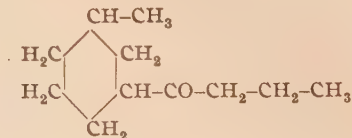
E_b₇₆₀ = 208°; d₂₅ = 0,895; n_D²⁵ = 1,4459; $[\alpha]_{546} = +9^{\circ}39$;
 $[\alpha]_{579} = +7^{\circ}89$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,190$; R. M. trouvée = 45,85 (calculée = 46,19).

Méthyl-3 (propylone-1₁)-1 cyclohexane B :

E_b₇₆₀ = 210°; d₂₅ = 0,901; n_D²⁵ = 1,4454; $[\alpha]_{546} = +4^{\circ}95$;
 $[\alpha]_{579} = +4^{\circ}16$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,189$; R. M. trouvée = 45,60 (calculée : 46,19).

Les différences dans l'activité optique de ces cétones sont beaucoup plus marquées que pour leurs homologues inférieurs.

MÉTHYL-3 (BUTYLONE-1₁)-1 CYCLOHEXANES



Le butanal réagissant sur le méthyl-3 chloro-1 cyclohexane (dérivant de l'action de PCl₅) conduit au méthyl-3 (butylol-1₁)-1

cyclohexane, isolé selon le procédé habituel et distillé sous le vide, à l'aide d'une colonne à spirale de 0 m 50. Le rendement est dans le cas présent, très faible, de l'ordre de 15 %.

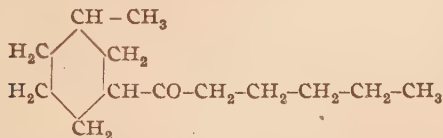
L'alcool, à l'état pur, présente les constantes suivantes : $E_{b_{40}} = 145^{\circ}$; $d_{25} = 0,905$; $n_D^{25} = 1,4678$; $[\alpha]_{546} = -5^{\circ}55$; $[\alpha]_{579} = -4^{\circ}79$.

L'oxydation par le mélange sulfochromique, en milieu acétique, conduit, après distillation sous le vide, au méthyl-3 (butylone-1₁)-1 cyclohexane :

$E_{b_{760}} = 218^{\circ}$; $d_{25} = 0,878$; $n_D^{25} = 1,4538$; $[\alpha]_{546} = +2^{\circ}19$; $[\alpha]_{579} = +1^{\circ}86$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,18$; R. M. trouvée = 41,00 (calculée = 40,81).

Le produit non fractionné par formation des semicarbazones est constitué par un mélange des deux isomères.

MÉTHYL-3 (HEXYLONE-1₁)-1 CYCLOHEXANES



Le rendement diminuant quand augmente le poids moléculaire de l'aldéhyde mis au contact du magnésien, les homologues supérieurs ne peuvent plus être obtenus par cette voie. Dans le cas présent nous avons fait réagir le chlorure de pentylmagnésium sur l'isomère B du méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane B actif (1), $E_{b_{760}} = 178^{\circ}$; $d_{25} = 0,902$; $n_D^{25} = 1,4465$; $[\alpha]_{546} = +4^{\circ}16$; $[\alpha]_{579} = +3^{\circ}45$. Ce composé est lui-même préparé, selon la technique de BODROUX, par action de l'orthoformiate d'éthyle sur le magnésien du dérivé chloré provenant de l'action du pentachlorure de phosphore sur le méthyl-3 cyclohexanol dit *trans* (1).

60 grammes de chlorure de pentyle sont traités par 12 grammes de magnésium en présence d'éther anhydre. La réaction est très

(1) CELLIER (Mlle). — *Thèse Univ. (Pharmacie), Montpellier, 1942*, pp. 74 et 84.

vive et le mélange doit être refroidi. Puis, à l'aide d'une ampoule à brome, le chlorure de pentylmagnésium est versé dans une solution étherée de méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane (50 gr.). Une fois l'addition terminée, le ballon est chauffé une heure au bain-marie, sous réfrigérant à reflux. L'isolement du méthyl-3 (hexylol-1₁)-1 cyclohexane, $E_{b_{30}} = 155^{\circ}$, se fait avec un faible rendement, de 25 % environ.

20 grammes de cet alcool, en solution dans 75 cc. d'acide acétique, sont ensuite traités par le mélange oxydant suivant :

Bichromate de potassium pulvérisé	11 grammes
Acide sulfurique	15 grammes
Eau distillée	30 centimètres cubes

On peut isoler quinze grammes de méthyl-3 (hexylone-1₁)-1 cyclohexane. Une distillation fractionnée sous pression réduite permet une plus grande purification.

Fractions	$E_{b_{20}}$	(1 = 0,5)	
		P_{546}	P_{579}
1	123°-124°	- 0°09	- 0°07
2	124°	- 0°24	- 0°21
3	124°-125°	- 0°26	- 0°23
4	125°-130°	- 0°38	- 0°33

La fraction 2, passant à point fixe, constituée par la cétone, à l'état pur, présente les constantes suivantes après une nouvelle rectification :

$E_{b_{20}} = 124^{\circ}$; $d_{25} = 0,890$; $n_D^{25} = 1,4496$; $[\alpha]_{546} = - 0^{\circ}54$;
 $[\alpha]_{579} = - 0^{\circ}47$; R. M. trouvée = 59,50 (calculée = 60,04).



L'examen des propriétés optiques de ces cétones, réunies dans le tableau qui suit, montre que le pouvoir rotatoire moléculaire diminue lorsque le poids du radical lié au groupement carbonyle augmente. C'est ainsi que, positif pour les premiers termes, il devient négatif lorsque la chaîne latérale supporte 6 atomes de carbone.

	$[\alpha]_{579}$	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$	Semicarbazones F.	$[\alpha]_{546}$
Méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane A	+ 6°74	+ 8°01	+ 11°21	160°	- 20°5
Méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane B	+ 6°24	+ 7°41	+ 10°37	195°-196°	- 6°9
Méthyl-3 (propylone-1 ₁) -1 cyclohexane A	+ 7°89	+ 9°39	+ 13°96	136°	- 18°5
Méthyl-3 (propylone-1 ₁) -1 cyclohexane B	+ 4°16	+ 4°95	+ 7°62	114°	- 12°0
Méthyl-3 (butylone-1 ₁) -1 cyclohexane B	+ 1°86	+ 2°19	+ 3°68		
Méthyl-3 (hexylone-1 ₁) -1 cyclohexane B	- 0°47	- 0°55	+ 0°83		

De plus, les isomères B sont moins dextrogyres que les composés A, à l'inverse de ce qu'avaient observé MM. MOUSSERON et GRANGER pour les méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes et les acides méthyl-3 cyclohexanecarboxyliques. Les méthyl-3 éthylone-1 cyclohexanes sont dextrogyres, tandis que leurs isomères, les méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes (1, 2), sont lévogyres.

- (1) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1942, **8**, 256.
 (2) MOUSSERON et GRANGER. — *C. R.*, 1942, **214**, 881.

CHAPITRE DEUXIÈME

FORMATION PAR TRANSPOSITION MOLÉCULAIRE

La connaissance des cétones méthylcyclohexaniques précédemment décrites permet de préciser, grâce à des réactions accompagnées de transposition, la structure des composés époxydiques pour lesquels l'étude de la configuration spatiale est très difficile.

Il faut objecter, toutefois, qu'un changement dans l'architecture moléculaire n'est pas absolument impossible lors de l'ouverture du chaînon époxydique, de telle sorte que les cétones formées peuvent présenter une configuration spatiale différente de celle des substances initiales.

Nous envisagerons successivement la transposition des méthyl-3 (époxy-1 alcoyl)-1 cyclohexanes: puis celle d'acides époxydiques de structure voisine.

I. — Transposition d'époxydes.

Nous étudierons la transposition des trois époxydes suivants:

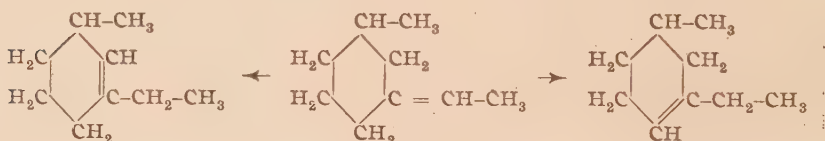
- le méthyl-3 (époxy-1-1₁ éthyl)-1 cyclohexane,
- le méthyl-3 (époxy-1-1₁-1₂ éthyl)-1 cyclohexane,
- le méthyl-3 (méthyl-1-1₁ époxy 1-1₂ éthyl)-1 cyclohexane.

ISOMÉRISATION DES MÉTHYL-3 (ÉPOXY-1-1₁ ÉTHYL)-1 CYCLOHEXANES ACTIFS

Le méthyl-3 éthylidènegcyclohexane a été préparé par décarboxylation et déshydratation simultanées, sous l'action de la chaleur, du méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl 1-1 éthylolique)-1 cyclohexane (obtenu par action du bromo-2 propanoate d'éthyle sur la méthyl-3 cyclohexanone active, en milieu benzénique et en

présence de zinc) (1). Il présente les constantes suivantes : $Eb_{760} = 152^{\circ}$; $d_{25} = 0,820$; $n_D^{25} = 1,4572$; $[\alpha]_{546} = -58^{\circ}2$; $[\alpha]_{579} = -51^{\circ}2$.

Ce carbure avait déjà été préparé par HARWORTH, PERKIN et WALLACH (2). Son pouvoir rotatoire varie avec le temps, ($[\alpha]_{546} = -50^{\circ}25$, après deux ans), ce qui permet de penser à une isomérisation lente, la double liaison éthénique se déplaçant et devenant intracyclique :



Nous avons obtenu l'époxyde, par fixation d'un atome d'oxygène sur la double liaison du méthyl-3 éthylidènegcyclohexane, sous l'action de l'acide perbenzoïque, d'après la méthode de PRIËSHAIEFF (3) modifiée par GEZA BRAUN (4) et très souvent utilisée par MM. GRANGER (5), SOUCHE (6), BOURREL (7) et Mlle CELLIER (8).

On préparé tout d'abord le méthylate de sodium en faisant dissoudre 5 grammes de sodium dans 100 centimètres cubes d'alcool méthylique pur. D'autre part, on fait une solution de 50 gr. de peroxyde de benzoyle dans 200 centimètres cubes de chloroforme. Ces deux solutions sont refroidies à -10° . Puis on verse, peu à peu, la solution chloroformique dans le méthylate de sodium, en évitant toute élévation de température au-dessus de 0° . On abandonne durant 5 minutes. Par un mélange de glace et de sel, on extrait le perbenzoate de sodium et l'on sépare le chloroforme

(1) CELLIER (Mlle). — *Thèse Univ. (Pharmacie)*, Montpellier, 1942, p. 74.

(2) HARWORTH, PERKIN et WALLACH. — *Ann.*, 1911, **379**, 144.

(3) PRIËSHAIEFF. — *J. Chim. Phys. Russe*, 1910, **42**, 1387.

(4) GEZA BRAUN. — *Synthèses organiques*. Masson, édit., 1935, 75.

(5) GRANGER. — *Thèse Sciences*, Montpellier, 1936.

(6) SOUCHE. — *Thèse Pharmacien Supérieur*, Montpellier, 1937.

(7) BOURREL. — *Thèse Univ. (Pharmacie)*, Montpellier, 1938.

(8) CELLIER (Mlle). — *Thèse Univ. (Pharmacie)*, Montpellier, 1942.

par décantation. Deux lavages successifs avec 100 centimètres cubes de chloroforme à 0°, éliminent le benzoate de méthyle formé. On libère ensuite l'acide perbenzoïque par addition de 225 centimètres cubes d'une solution normale d'acide sulfurique froid et on l'extrait avec 100 centimètres cubes de chloroforme froid, à trois reprises.

Les solutions chloroformiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre, puis filtrées. Le titre en oxygène actif est ensuite déterminé selon le procédé de LÉVY et LAGRAVE (1).

La solution chloroformique oxygénée, de titre connu, est additionnée d'une quantité correspondante de carbure dissous dans le chloroforme. Les deux solutions doivent être auparavant refroidies à 0° et le mélange est maintenu quelques heures dans de la glace et du sel. Puis, la liqueur chloroformique est alcalinisée par de la lessive de soude, décantée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre puis distillée. Le résidu qui contient l'époxyde est finalement rectifié. (Il est intéressant de noter que le rendement très satisfaisant permet d'opérer sur de faibles quantités de carbure.)

Après rejet d'une fraction de tête, nous avons recueilli le méthyl-3 (époxy 1-1₁ éthyl) -1 cyclohexane :

$E_b_{760} = 175^\circ$; $d_{25} = 0,903$; $n_D^{25} = 1,4505$; $[\alpha]_{546} = -23^\circ 65$; $[\alpha]_{579} = -20^\circ 82$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,136$; R. M. trouvée = 41,62 (calculée = 41,00).

Nous avons pu passer aux méthyl-3 éthyloxy -1 cyclohexanes par chauffage de cet époxyde en présence de chlorure de zinc.



L'isomérisation se fait facilement; après refroidissement, le produit de la réaction est lavé à l'eau, afin d'éliminer l'excès de chlorure de zinc, puis extrait à l'éther, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé.

(1) LÉVY et LAGRAVE. — *Bull. Soc. Chim.* (4), 1925, **37**, 1597.

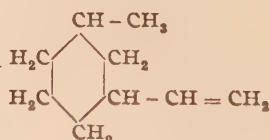
La préparation des semicarbazones a montré l'existence des deux isomères, avec prédominance du composé B qui se trouve dans la proportion de 85 %.

Il semble donc que les deux époxydes doivent se rencontrer dans le même rapport dans le mélange soumis à l'isomérisation.

ISOMÉRISATION DU MÉTHYL -3 (ÉPOXY -1₁-1₂ ÉTHYL) -1 CYCLOHEXANE

Nous avons préparé tout d'abord le méthyl -3 (éthylol -1₂) -1 cyclohexane (1), (Eb₇₆₀ = 113°; d₂₅ = 0,944; n_D²⁵ = 1,4701; [α]₅₄₆ = - 7°59; [α]₅₇₉ = - 6°65; [α]₅₄₆/[α]₅₇₉ = 1,141) par hydrogénéation par le sodium, en milieu alcoolique, de son ester éthylique.

Puis, afin d'obtenir le carbure, nous avons chauffé cet alcool, dans un appareil à distiller, en présence de 2 % d'acide sulfurique; nous avons surtout obtenu l'éther provenant du doublement de la molécule par anhydrisation. Le chauffage en présence de chlorure de zinc conduit par contre, très facilement et avec un excellent rendement, au méthyl -3 éthényl -1 cyclohexane.



Un fractionnement, à la température ordinaire, à l'aide d'une colonne à spirale de 1 mètre, nous a permis d'isoler le carbure à l'état pur :

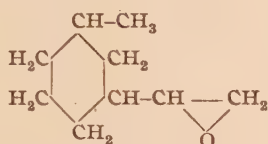
Fractions	Eb ₇₆₀	(l = 0,5) ρ ₅₄₆	n _D ²⁵
1	130°-142°		
2	142°-145°	+ 25°36	1,4500
3	146°	+ 26°48	1,4518
4	146°	+ 26°50	1,4485
5	146°-147°	+ 25°04	

(1) CELLIER (Mlle). — *Thèse Univ. (Pharmacie), Montpellier, 1942, p. 78.*

Les fractions 3 et 4, redistillées, ont donné un produit présentant les constantes suivantes : $E_b_{760} = 146^\circ$; $d_{25} = 0,810$; $n_D^{25} = 1,4513$; $[\alpha]_{546} = +37^\circ 03$; $[\alpha]_{579} = +32^\circ 30$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,144$; R. M. trouvée = 41,28 (calculée = 41,10).

A partir du méthyl-3 éthényl-1 cyclohexane nous avons préparé l'époxyde par oxydation par l'acide perbenzoïque.

Une distillation sous le vide nous a permis d'isoler le méthyl-3 (époxy-1-1-éthyl)-1 cyclohexane :



qui présente les constantes suivantes : $E_b_{20} = 82^\circ$; $d_{25} = 0,946$; $n_D^{25} = 1,4605$; $[\alpha]_{546} = +12^\circ 23$; $[\alpha]_{579} = +10^\circ 86$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,13$; R. M. trouvée = 39,75 (calculée = 39,25).

Pouvoirs rotatoires en solution : $[\alpha]_{546} = +9^\circ 12$; $[\alpha]_{579} = +8^\circ 00$ (éthanol; $c = 1\%$).

BRAUN et TEUFFERT (1) avaient déjà préparé ce composé par une méthode très différente. Ils ont obtenu un dérivé ayant comme activité optique : $[\alpha]_D = -19^\circ 54$.

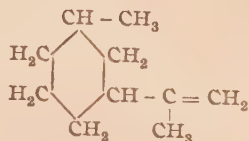
La transposition de cet époxyde, réalisée en présence de chlorure de zinc, s'effectue au cours d'une réaction très vive. Après purification, nous avons pu montrer la formation de 10% environ de la cétone correspondante, la méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane B. Cette cétone a été nettement mise en évidence, par formation de sa semicarbazone qui, après cristallisations successives dans l'alcool à 95° donnent plusieurs fractions fondant à 195° très exactement.

La majeure partie du produit de la réaction n'a pu se combiner, même avec la semicarbazide libre; nous pensons toutefois qu'elle était constituée par l'aldéhyde isomère de la cétone précédente, le méthyl-3 éthylalcyclohexane. Nous savons en effet que la semicarbazone de ce dérivé s'obtient difficilement et nous opérons sur des quantités très faibles de produit.

(1) BRAUN et TEUFFERT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1925, **58**, 2210.

Voulant poursuivre notre étude sur l'isomérisation des composés époxydiques, nous avons pensé examiner celle du méthyl-3 (méthyl-1₁ époxy 1₁-1₂-éthyl)-1 cyclohexane. La quantité très réduite d'époxyde obtenue ne nous a pas permis de bien suivre les réactions. Nous donnerons ici nos résultats jusqu'à l'obtention de ce dernier composé.

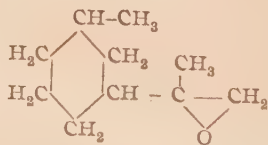
A partir du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylol-1)-1₂ cyclohexane (1) $E_{b_{30}} = 128^{\circ}$; $d_{25} = 0,956$; $[\alpha]_{546} = -2^{\circ}35$; $[\alpha]_{579} = -2^{\circ}12$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,106$ que nous avons obtenu par hydrogénation de l'ester méthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylolique)-1 cyclohexane, nous avons préparé le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthényl)-1 cyclohexane, en opérant la déshydratation selon la technique déjà signalée (2) :



La fraction de cœur, passant à point fixe, présente les constantes suivantes :

$E_{b_{760}} = 163^{\circ}$; $d_{25} = 0,883$; $n_D^{25} = 1,4524$; $[\alpha]_{546} = +20^{\circ}86$; $[\alpha]_{579} = +18^{\circ}16$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,149$; R. M. trouvée = 45,66 (calculée = 45,71).

Puis par oxydation perbenzoïque, nous avons préparé l'époxyde correspondant, le méthyl-3 (méthyl-1₁ époxy-1₁-1₂ éthyl)-1 cyclohexane :



(1) CELLIER (Mlle). — *Thèse Univ.* (Pharmacie), Montpellier, 1942, p. 79.

(2) Un carbure beaucoup moins actif ($[\alpha]_D = +5^{\circ}86$, $+9^{\circ}73$; $-8^{\circ}3$) avait été obtenu par KIJNER et ZAVADOSKY selon des procédés fort différents (*J. Chim. Phys. Russe*, 1911, **43**, 688, 1132; *Ibid.*, 1912, **44**, 1554; *Zentralblatt*, 1912, **I**, 456, 1713).

caractérisé par : $Eb_{30} = 91^{\circ}$; $d_{25} = 0,950$; $n_D^{25} = 1,4538$; $[\alpha]_{579} = +5^{\circ}6$; $[\alpha]_{546} = +6^{\circ}4$ (éthanol; c. = 1 %); R. M. trouvée = 45,28 (calculée = 45,62).

II. — Transposition d'acides époxydiques.

Ce mode de préparation fut employé dès 1906 par DARZENS et LEFEBURE (1) pour l'obtention d'aldéhydes cyclaniques par transposition d'esters époxydiques provenant eux-mêmes de l'action du bromacétate d'éthyle sur des cétones cyclaniques sodées. Il fut ensuite étendu par DARZENS (2) à la synthèse de cyclanylalcoyl-cétones grâce à l'emploi d'esters éthyliques d'acides α -bromés.

Une grande analogie existe entre la décomposition thermique des acides époxydiques et les réactions d'isomérisation des époxydes dérivant des hydrocarbures à double liaison juxtanucléaire.

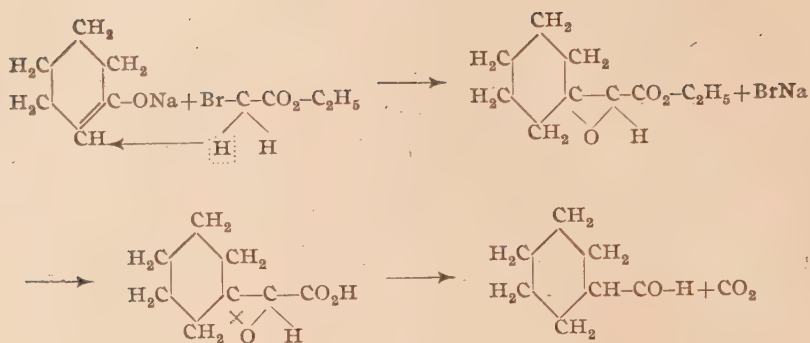
Nous avons tout d'abord préparé l'époxy-1-1₁ éthyloïque-1 cyclohexane par action du bromacétate d'éthyle sur la cyclohexanone sodée. Pour obtenir ce dernier composé, la cyclohexanone est traitée par l'amidure de sodium en présence d'éther anhydre à la température de 35°, pendant cinq heures. On ajoute ensuite le bromacétate d'éthyle et l'on chauffe quatre heures. Le mélange est alors traité par l'eau, extrait à l'éther et rectifié. Puis on estérifie l'acide bromo-éthanoïque en présence d'acide sulfurique. Après extraction et distillation fractionnée, on obtient l'ester époxydique avec un rendement de 70 %.

Cet ester est ensuite saponifié en solution hydroalcoolique, puis purifié. Il conduit à l'acide époxydique qui, décarboxylé par décomposition thermique, n'a donné naissance qu'à du méthylal-cyclohexane, comme le montre l'étude du fractionnement de la semicarbazone. On obtient en effet, uniquement, par cristallisations dans l'alcool à 95°, un produit F. 168°5, point de fusion de la semicarbazone du méthylal-cyclohexane.

Nous pouvons ainsi schématiser les réactions successives qui sont générales et s'appliquent aussi aux autres composés époxydiques que nous examinerons par la suite :

(1) DARZENS et LEFEBURE. — *C. R.*, 1906, **142**, 1915.

(2) DARZENS. — *C. R.*, 1907, **144**, 1123.

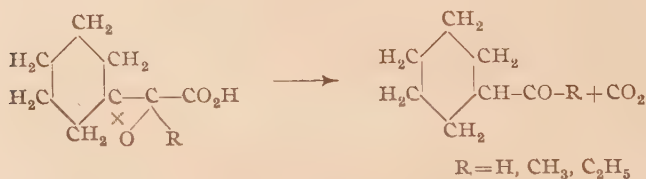


TIFFENEAU, WEILL et TCHOUBAR avaient constaté le même phénomène dans l'isomérisation de l'époxy-1-1₁ (méthyl-1 éthyloïque) cyclohexane (1).

Nous avons de même préparé l'homologue supérieur, l'époxy-1-1₁ (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane.

Des cristallisations de la semicarbazone, dans l'alcool à 95°, ont fourni 7 fractions, ayant toutes le même point de fusion F. 175°, qui est celui de la semicarbazone de la méthylcyclohexylcétone.

Nous avons été amené à penser que la rupture du chaînon oxydique se faisait du côté du cycle, aucune cétone cycloheptanique n'ayant été mise en évidence.



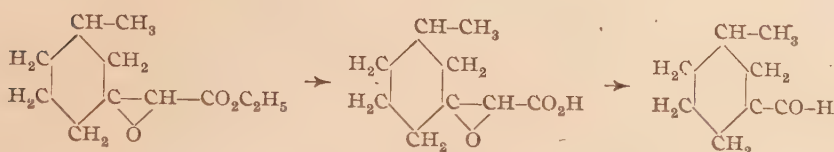
Au contraire, cette rupture a lieu de l'autre côté dans le cas de l'époxyde de l'anysilidénecyclohexane (2).

L'étude du méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane, provenant de la décarboxylation du méthyl-3 (époxy-1-1₁ éthyloïque)-1 cyclo-

(1) TIFFENEAU, WEILL et Mlle TCHOUBAR. — C. R., 1937, **205**, 54.

(2) TIFFENEAU, WEILL, GUTMANN ET Mlle TCHOUBAR. — C. R., 1935, **201**, 277.

hexane, obtenu lui-même par action du bromacétate d'éthyle sur la méthyl-3 cyclohexanone (1), est venue confirmer les résultats précédents :



En effet, le fractionnement des semicarbazones dans l'alcool à 95° montre l'existence, en proportions égales, de deux aldéhydes *cis* et *trans*. Ces deux aldéhydes avaient été préparés antérieurement par isomérisation des méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclohexanes (2). Dans ce cas, l'un des isomères (semicarbazone F. 157°) existe en proportion beaucoup plus grande que l'autre.

ISOMÉRISATION

DES MÉTHYL-3 (ÉPOXY-1-1₁ MÉTHYL-1₁ ÉTHYLOÏQUE)-1 CYCLOHEXANES ACTIFS

Nous avons tout d'abord préparé les esters éthyliques de ces acides, les méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl-1₁ éthyloate d'éthyle)-1 cyclohexanes actifs, par action du bromo-2 propanoate d'éthyle sur la méthyl-3 cyclohexanone-1 sodée (1). (Le bromo-2 propanoate d'éthyle est lui-même préparé en traitant par le brome un mélange d'acide propanoïque et de phosphore rouge.)

L'esther est purifié selon la technique employée pour les dérivés précédents.

Après extraction et distillation fractionnée, on obtient, avec un rendement de 70 %, un produit correspondant sans doute à un mélange de quatre stéréoisomères possibles :

(1) JULLIEN. — *Diplôme Et. Sup.*, Montpellier, 1942.

(2) MOUSSERON, GRANGER et JANSSENS. — *Bull. Soc. Chim.* (5), 1939, 6, 1286.

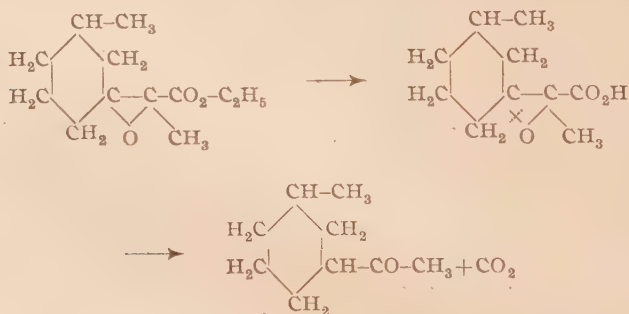
Fractions	Eb ₁₅	ρ_{546} (1 = 0,5)
2	144°	- 4°85
3	»	- 4°87
4	»	- 4°97
5	»	- 4°91
6	145°	- 4°90
7	»	- 4°96
8	»	- 4°99
9	»	- 4°68
10	»	- 4°76
11	»	- 4°84
12	146°	- 4°52

Les pouvoirs rotatoires des fractions varient avec le temps, ce qui laisse supposer un équilibre entre les différents isomères rendant ainsi toute séparation très compliquée et peu certaine.

La fraction la plus active possède les constantes suivantes : $d_{25} = 1,007$; $n_D^{25} = 1,4542$; $[\alpha]_{546} = -9^{\circ}91$.

Les esters saponifiés, puis purifiés par élimination des produits neutres, ont fourni les acides époxydiques qui, décarboxylés par décomposition thermique, ont conduit à un mélange des deux cétones *cis* et *trans* avec un rendement de 70 %.

Les réactions se font toujours suivant le même type que précédemment; il y a rupture du chaînon oxydique du côté du cycle :



Un fractionnement effectué, à la température ordinaire, à l'aide d'une colonne de deux mètres de hauteur, nous a fourni les résultats suivants :

Fractions	Eb ₇₆₀	P ₅₄₆ (1 = 0,5)
1	191°	+ 3°05
2	191°	+ 2°72
3	191°5	+ 1°48
4	191°-192°	+ 1°52
5	191°-192°	+ 1°78
6	191°-192°	+ 1°98
7	192°	+ 2°44
8	192°	+ 2°39
9	192°5	+ 1°70
10	193°	+ 1°23

Mises à part les fractions 1 et 2 très impures, il y a un maximum pour les fractions 7 et 8, si l'on considère la valeur de l'activité optique.

Fraction 8 : Eb₇₆₀ = 192°; d₂₅ = 0,898; n_D²⁵ = 1,4472; [α]₅₄₆ = + 5°43; [α]₅₇₉ = + 4°52.

On peut remarquer qu'elle possède des constantes assez voisines de celles du méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane B, décrit précédemment. De plus, le fractionnement des semicarbazones nous a permis de vérifier que, lors de la transposition, il se forme 80 % de l'isomère B et 20 % du composé A.

L'oxydation de la cétone par l'hypobromite de sodium, en milieu alcalin, conduit à un mélange des acides méthyl-3 cyclohexanecarboxyliques d'où l'on caractérise ensuite très facilement l'acide B par le point de fusion de son anilide F. 110°.

Ces faits semblent donc prouver que les acides époxydiques possèdent surtout la configuration B, l'atome de carbone 1₁ ayant la même position spatiale que dans le méthyl-3 éthylone-1 cyclohexane.

ISOMÉRISATION

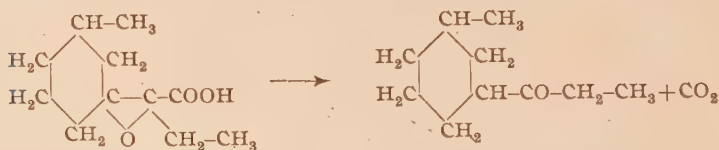
DES MÉTHYL-3 (ÉPOXY-1-1₁ ÉTHYL-1₁ ÉTHYLOIQUE)-1 CYCLOHEXANES ACTIFS

L'ester époxydique, le méthyl-3 (époxy-1-1₁ éthyl-1₁) éthyloate d'éthyle-1 cyclohexane est tout d'abord préparé par un procédé identique à celui permettant l'obtention de son homologue inférieur; on remplace le bromo-2 propanoate d'éthyle par le

bromo-2 butyrate d'éthyle; le rendement est ici plus faible, 35 % de la quantité théorique. Par fractionnement entre 151° et 152° sous 15 mm, on obtient différentes portions dont la plus pure présente les constantes suivantes (1) :

$Eb_{15} = 151^{\circ}5$; $d_{25} = 1,004$; $n_D^{25} = 1,4585$; $[\alpha]_{546} = +10^{\circ}3$; R. M. trouvée = 61,48 (calculée = 61,13).

La décomposition thermique des acides provenant de la saponification de ces esters nous a fourni, avec un rendement de 40 %, un mélange des deux méthyl-3 (propylone-1₁)-1 cyclohexanes.



Ces deux cétones n'ont pu être soumises à un fractionnement par distillation, en raison des faibles quantités obtenues. Elles ont été caractérisées par leurs semicarbazones, séparées par cristallisations fractionnées dans le benzène. L'isomère B est, ici encore, beaucoup plus abondant que le composé A. Il est peut-être possible de déduire que les acides époxydiques, comme les précédents, répondent surtout à la structure B.

*
* *

La connaissance des cétones actives isomères nous a donc permis de préciser la constitution d'époxydes et d'acides époxydiques grâce à des réactions de transposition moléculaire.

Du point de vue de leur activité optique, les époxydes que nous avons préparés ont généralement un pouvoir rotatoire supérieur à celui des hydrocarbures saturés correspondants. Ils sont toutefois bien moins actifs que les hydrocarbures éthyléniques à partir desquels ils ont été obtenus.

Lors de la préparation des acides époxydiques, non étudiés en raison de leur instabilité, nous avons pu isoler les esters éthyliques correspondants, mais l'activité optique de ces composés correspond à celle d'un mélange des quatre stéréoisomères théoriques.

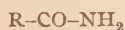
(1) JULLIEN. — *Diplôme Et. Sup.*, Montpellier, 1942.

DEUXIÈME PARTIE

AMIDES CYCLANIQUES

Les amides ont été beaucoup étudiées au point de vue de leurs propriétés physiques et chimiques, dont certaines ont permis de considérer plusieurs formes tautomères sous lesquelles de tels corps sont susceptibles d'exister. Le rappel de ces formes permettra de mieux comprendre, par la suite, les variations observées lors de l'étude des composés nouveaux que nous avons préparés.

Par de nombreuses mesures physiques (indice de réfraction, viscosité) on a été amené à attribuer aux amides une constitution répondant à la forme *amide vraie* (1, 2, 3, 4). Ainsi AUWERS (5) considère, par des recherches cryoscopiques, qu'elles ont la formule :



L'étude de certaines propriétés physiques, faite par HANTZSCH (6, 7) et P. RAMART-LUCAS (8), conduisit à penser que ces composés se trouvent en équilibre sous la forme amide vraie et *imino-alcool* :



- (1) SCHMIDT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1903, **36**, 2642.
- (2) TITHERLEY et DAVIDSON. — *J. Chem. Soc.*, 1901, **79**, 410.
- (3) MELDRUM et TURNER. — *J. Chem. Soc.*, 1910, **97**, 1605; 1805.
- (4) FAWSITT. — *Z. phys. chem.*, 1905, **48**, 585.
- (5) AUWERS. — *Z. phys. chem.*, 1893, **12**, 689. — 1894, **15**, 33. — 1897, **23**, 449. — 1899, **30**, 529.
- (6) DOLFUSS et HANTSCH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1902, **35**, 264.
- (7) HANTZSCH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1917, **50**, 1413 et 1422.
- (8) RAMART-LUCAS (Minc), NAIHR et TRIVEDI. — *Bull. Soc. Chim.*, 1914, **(5)**, **1**, 158.

Dans une étude assez récente, se basant sur l'absorption dans l'ultraviolet, HANTZSCH (1) signale que la trichloroéthanamide existerait sous l'une ou l'autre forme selon le solvant employé.

En milieu chloroformique, ce serait surtout l'amide vraie $\text{CCl}_3\text{-CO-NH}_2$ tandis qu'en solution dans un mélange d'eau et de méthanol, la forme imino-alcool $\text{CCl}_3\text{-C} = \text{NH}$ prédominerait.



L'équilibre serait déplacé suivant les solvants.

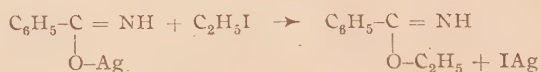
L'examen des propriétés chimiques des amides permet aussi de penser à l'existence de ces composés sous l'une des deux formes précitées, avec souvent prédominance d'une forme sur l'autre.

C'est ainsi que l'étude des dérivés sodés des amides fait attribuer à ces composés la forme *amide vraie* (2). Ils donnent en effet des dérivés N-alcoylés avec les iodures ou avec les sulfates d'alcoyles :



Par contre, comme preuve chimique de l'existence des amides sous la forme imino-alcool, on peut citer la formation des dérivés argentiques.

Ainsi le dérivé argentique de la benzamide (3, 4) donne avec les halogénures d'alcoyles un imino-éther, ce qui incite à lui attribuer la constitution d'un *imino-alcool* :



A noter que dans certains cas, par addition, à une solution alcoolique d'amide refroidie, d'une liqueur alcoolique d'azotate d'argent, on peut obtenir un composé très instable ayant sans doute la

(1) HANTZSCH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1931, **64**, 661.

(2) TITHERLEY. — *J. Chem. Soc.*, 1901, **79**, 391.

(3) TAFEL, et ENOCH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1890, **23**, 104.

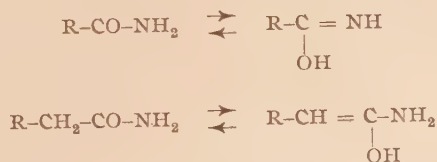
(4) TITHERLEY. — *J. Chem. Soc.*, 1897, **71**, 466; *Ibid.*, 1901, **79**, 408.

constitution amide vraie, le rapprochant des amides sodées, l'argent étant fixé sur l'azote.

En somme, les dérivés argentiques existeraient en équilibre sous les deux formes *imino-alcool* et *amide vraie*, avec prédominance de la forme imino-alcool :



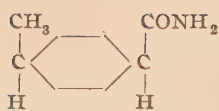
De nouvelles mesures dans l'ultra-violet ont amené HANTZSCH (1) et P. RAMART-LUCAS (2) à admettre aussi un équilibre entre les formes *amide-vraie* et *imino-alcool* ou *amide-vraie* et *amino-alcool-éthylénique* :



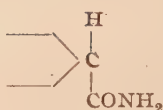
Cette forme *énol-amine*, invoquée par DAKIN, LEVENE, MAC KENZIE et SMITH pour interpréter la racémisation de divers composés amidiques, est adoptée par DELEPINE et BADOCHÉ (3) pour expliquer certains phénomènes se produisant lors de la saponification d'amides. Ainsi, en milieu alcalin, les deux amides F. 72° et F. 159°, provenant des acides époxy-2-6 heptanecarboxyliques -3, respectivement fusibles à 92° et 89°, donnent après saponification un seul acide, celui qui fond à 89°, tandis que la saponification en milieu acide régénère les acides initiaux. Il y a donc en milieu alcalin une isomérisation qui ne se produit pas en milieu acide et qui découle de l'existence d'une forme intermédiaire *énol-amine* commune aux deux amides.

Selon ces auteurs, il en serait de même des amides de l'acide méthyl -4 cyclohexanecarboxylique :

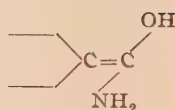
- (1) HANTZSCH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1931, **64**, 661.
 (2) RAMART-LUCAS (Mlle) et WOHL (Mlle). — *C. R.*, 1933, **196**, 120.
 (3) DELEPINE et BADOCHÉ. — *C. R.*, 1940, **211**, 745; *Ibid.*, 1942, **214**, 588 et *Bull. Soc. Chim.*, 1942, **9**, 691.



Forme *cis* (I)



Forme *trans* (II)



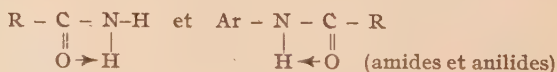
Forme commune (III)

Par tautomérisation, on passe par une forme énoI-amine (III), commune aux deux amides; la saponification conduira à la forme la plus stable, ou à un mélange de formes en équilibre qui aboutiront à un même acide ou à deux acides, quelle que soit l'amide de départ.

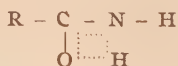
La caractéristique de la tautomérisation énoI-amine, c'est que le processus de saponification ne se révèle chimiquement que si la fonction amide est contiguë à un atome de carbone asymétrique ou à un atome appartenant à un cycle dans lequel elle peut prendre les positions *cis* ou *trans*, sans que la molécule ait besoin de posséder un ou plusieurs atomes asymétriques.

Il faut, de plus, pour que la forme énoI-amine puisse exister, qu'un atome d'hydrogène, porté par le carbone voisin du groupement carbonyle, soit mobile.

Il existe, en plus, comme formes possibles des amides, celles déduites des phénomènes de chélation (1) par pont d'hydrogène :



Ces formules peuvent être précisées davantage par l'introduction de l'hypothèse de la semi-valence monoélectronique de PERRIN (2) et de Mme RAMART-LUCAS (3) :



(1) FREYMAN. — *C. R.*, 1936, **202**, 1850.

— MORGAN et DREWS. — *J. Chem. Soc.*, 1920, **117**, 1457.

— SIDGWICH. — *Electronic theory of valency*, Oxford, 1927.

(2) PERRIN. — *C. R.*, 1927, **185**, 557.

(3) RAMART-LUCAS (Mme). — *C. R.*, 1927, **185**, 561.

Nous devons citer les travaux de SANNIÉ (1) qui, par l'étude des spectres Raman, montre que les amides peuvent coexister en solution sous les formes décrites ci-dessus, l'une d'entre elles étant souvent favorisée par le milieu.

L'auteur a remarqué qu'il se produit en outre des phénomènes *d'association*, différents dans l'eau et dans les solvants non polaires. De plus, il semble que la liaison $C = N$ existerait dans presque tous les cas.

Ces quelques remarques suffisent à montrer l'intérêt que peut présenter l'étude de tels composés au point de vue de leur activité optique, de grandes variations pouvant être observées non seulement suivant les modifications apportées à telle ou telle partie de la molécule, mais aussi avec le solvant.

La littérature ne nous a pas fourni un grand nombre d'amides actives, et le plus souvent les dérivés étudiés proviennent de l'action d'un *acide actif* sur des amines inactives, les amides dérivées d'*amines actives* semblant avoir bien moins retenu l'attention des chercheurs.

Un autre fait intéressant est la grande différence qui existe très souvent entre le pouvoir rotatoire d'une amine active et celui des amides qui en dérivent. De plus, l'activité de l'amide exprimée en valeur absolue, est très souvent beaucoup plus importante que celle de la base.

Lorsque plusieurs amides dérivent d'une même amine active et d'acides optiquement inactifs, les pouvoirs rotatoires moléculaires $[M]_D$ sont généralement voisins, ainsi que le montre le tableau qui suit.

Ces chiffres mettent en relief la participation importante du groupement amidique dans l'activité optique, mais ils demeurent néanmoins insuffisants pour établir de solides conclusions; d'abord dans ces études la comparaison porte sur un très petit nombre de représentants d'une même série, mais surtout ces amides trouvent leur origine dans des amines de structure spatiale assez complexe qui parfois, ne représentent pas des entités chimiques parfaitement définies et correspondent à un mélange de stéréoisomères (*d* et *l* menthylamines).

(1) SANNIÉ et POREMSKI. — *C. R.*, 1939, **208**, 2073 et *Bull. Soc. Chim.*, 1940, p. 274.

	fenchyl- amine(1) (chloro- forme)	d-menthyl amine (1) (chloro- forme)	l-menthyl amine (1) (chloro- forme)	bornyl- amine (2) (éthanol)	néobornyl- amine (3) (éthanol)
Amine.....	— 38°00	+ 22°76	— 58°90	+ 72°51	— 47°9
Amide formique..	— 66°04	+ 98°68	— 152°27	— 78°14	— 35°1
Amide acétique ..	— 90°73	+ 93°42	— 160°84	— 84°79	— 38°0
Amide propionique	— 110°88	+ 95°05	— 161°15	— 85°25	
Amide butyrique..	— 118°19	+ 91°14	— 161°90	— 84°14	

Pour ces raisons multiples il nous a paru intéressant de réaliser une étude systématique d'amides actives.

Celles qui font l'objet de cette deuxième partie de notre travail peuvent être classées selon l'ordre suivant, indiquant l'amine active ou l'acide actif dont elles dérivent :

- Amides dérivées de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique A.
- Amides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes.
- Amides sulfoniques dérivées du méthyl-3 amino-1 cyclohexane A et de l'acide camphresulfonique -10.
- Amides dérivées de la bornylamine.

Afin d'obtenir des résultats comparables nous avons réalisé toutes les mesures dans les mêmes conditions. La concentration de 1 % en milieu alcoolique ou en milieu benzénique a été adoptée par suite de la solubilité assez faible de certains composés. Malgré la grande sensibilité du polarimètre (1/100 de degré) et l'utilisation d'un tube de 5 dm, l'erreur relative demeure appréciable; de l'ordre de 0,5 à 1 % pour les molécules les plus actives, elle atteint parfois 2 à 3 %. Enfin, pour certaines amides, très peu solubles, examinées en solution très diluée, l'erreur dépasse généralement 10 %.

Toutes ces déterminations ont été effectuées à la même température pour des composés de structure analogue et cette température a toujours été comprise entre 15° et 20°.

(1) WALLACH. — *Ann.*, 1893, **276**, 315.

(2) FRANKLAND et BARROW. — *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 2077.

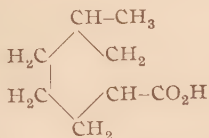
(3) FORSTER. — *J. Chem. Soc.*, 1898, **73**, 394.

CHAPITRE PREMIER

AMIDES DÉRIVÉES DE L'ACIDE MÉTHYL-3 CYCLOHEXANECARBOXYLIQUE A ACTIF

Nous avons préparé des amides appartenant à différents groupes. La première provient de l'action de l'ammoniac sur le méthyl-3 cyclohexanecarbochlorure; les autres dérivent soit d'amines acycliques, soit d'amines cycliques, cyclaniques ou aromatiques. Toutes présentent la même structure que l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique A : $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}84$.

ACIDE MÉTHYL-3 CYCLOHEXANECARBOXYLIQUE



Le mélange de ces acides a été déjà décrit par plusieurs auteurs sous sa forme racémique ou sous sa forme active et les deux stéréoisomères ont été identifiés à l'état pur.

ZELINSKY (1) le prépare par carbonatation du magnésien dérivant de l'action du magnésium sur le méthyl-3 iodo-1 cyclohexane; $\text{Eb}_{15} = 134^{\circ}$; $d_4^{20} = 0,999$; $n_D^{20} = 1,4572$.

PERKIN et TATTERSHALL (2) obtiennent aussi la forme racémique par réduction de l'acide métatoluique au moyen du sodium et de l'alcool amylique : $\text{Eb}_{755} = 233^{\circ}\text{-}234^{\circ}$

GUTT (3) le forme également en carbonatant le magnésien du méthyl-3 chloro-1 cyclohexane *d*, il présente les constantes suivantes :

(1) ZELINSKY. — *Ber. dtisch. chem. Ges.*, 1902, **35**, 2689; *J. Chim. Phys. Russe*, 1902, **34**, 434.

(2) PERKIN et TATTERSHALL. — *J. Chem. Soc.*, 1905, **87**, 1083.

(3) GUTT. — *Ber. dtisch. chem. Ges.*, 1907, **40**, 2062.

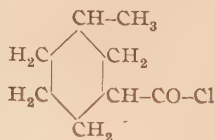
$Eb_{15} = 132^{\circ}5$; $d_{20} = 0,998$; $n_D^{20} = 1,4551$; $[\alpha]_D = +1^{\circ}25$ et correspond sans doute à l'isomère *trans* (1).

Puis VALETTE (1) prépare le dérivé *cis* en carbonatant le magnésien correspondant au méthyl-3 iodo-1 cyclohexane provenant de l'action de l'acide iodhydrique sur le méthyl-3 cyclohexanol; ses constantes sont: $Eb_{14} = 133^{\circ}$; $d_{23} = 1,001$; $n_D^{23} = 1,4559$; $[\alpha]_{54}^{15} = -1^{\circ}17$; $[\alpha]_{579}^{15} = -1^{\circ}05$.

Enfin, MOUSSERON, GRANGER et BOURREL (2), par l'intermédiaire du pentachlorure de phosphore et de HCl, réagissant sur le méthyl-3 cyclohexanol actif, obtiennent les méthyl-3 cyclohexanecarboxylates de méthyle A et B à l'état pur. La saponification de ces deux esters a permis d'obtenir parfaitement isolés les deux acides stéréoisomères A ($Eb_{15} = 134^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}84$) et B ($Eb_{15} = 132^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = +1^{\circ}80$).

Nous avons de même préparé cet acide en vue de l'obtention d'amides dérivées. Les constantes de l'acide utilisé sont les suivantes: $Eb_{15} = 134^{\circ}$; $d_{25} = 0,998$; $n_D^{25} = 1,4559$; $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}70$; $[\alpha]_{579} = -1^{\circ}50$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,133$; R. M. trouvée = 38,67 (calculée = 38,48). Il est surtout formé de l'isomère A.

MÉTHYL-3 CYCLOHEXANECARBOCHLORURE



Nous avons obtenu ce composé en chauffant pendant 3 heures au bain-marie l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique avec un excès de chlorure de thionyle. Le rendement est presque théorique et une distillation fractionnée sous pression réduite permet d'obtenir un produit de cœur caractérisé par les constantes sui-

(1) VALETTE. — *Thèse Univ. (Pharmacie)*, Montpellier, 1937, p. 44.

(2) MOUSSERON, GRANGER et BOURREL. — *Bull. Soc. Chim.* (5), 1939, 6607.

— BOURREL. — *Thèse Univ. (Pharmacie)*, Montpellier, 1938, p. 67.

vantes : $E_{b_{15}} = 89^{\circ}$; $d_{25} = 1,055$; $n_D^{25} = 1,4631$; $[\alpha]_{546} = -7^{\circ}70$; $[\alpha]_{579} = -6^{\circ}84$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,125$. R. M. trouvée = 41,79 (calculée = 41,62).

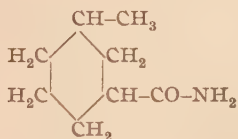
Pouvoirs rotatoires en solution :

Solvant : benzène. — Concentration = 1 % :

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -8^{\circ}0 & [M]_{546} = -12^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -7^{\circ}2 & [M]_{579} = -11^{\circ}6 & \end{array}$$

L'activité optique de ce dérivé : $[M]_{546} = -12^{\circ}3$ (produit pur) est bien plus élevée que celle de l'acide : $[M]_{546} = -2^{\circ}61$; elle est assez voisine de celle du méthyl-3 méthylalcyclohexane de même structure : $[M]_{546} = -10^{\circ}8$, qui ne diffère que par le remplacement de Cl par H. On retrouve ce comportement particulier de l'halogène dans les méthyl-3 chloro-1 cyclohexanes, très peu actifs : $[M]_{546} = -0^{\circ}68$ et $-1^{\circ}14$ (1).

Méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Pour préparer cette amide, on verse peu à peu, en refroidissant, le chlorure de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique dans de l'éther anhydre saturé d'ammoniac. Puis, on fait passer un excès d'ammoniac dans le mélange de façon à permettre la combinaison totale du chlorure d'acide. Il précipite du chlorure d'ammonium dont l'abondance permet de juger de la marche de la réaction. On agite ensuite le mélange avec une solution de soude diluée. Après passage sur sulfate de sodium anhydre et élimination du solvant, on obtient avec un rendement de 70 % l'amide qui est purifiée par cristallisations dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. Elle se présente sous forme de cristaux en lamelles brillantes F. 145° .

(1) MOUSSERON et GRANGER. — C. R., 1939, 208, 1500.

Dosage N. — Trouvé : 9,86 %. — Théorie : 9,92 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

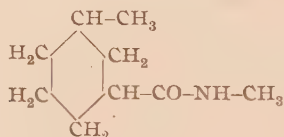
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -5^{\circ}6 & [M]_{546} = -7^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -5^{\circ}0 & [M]_{579} = -7^{\circ}0 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 0,50 % (1).

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -4^{\circ}0 & [M]_{546} = -5^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -3^{\circ}6 & [M]_{579} = -5^{\circ}2 & \end{array}$$

I. — Amides dérivées d'amines acycliques.

N-(méthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Cette amide est obtenue par action de la méthylamine sur une solution de méthyl-3 cyclohexanecarbochlorure dans de l'éther anhydre. La réaction étant exothermique, l'opération doit s'effectuer dans un mélange réfrigérant ne dépassant pas -15° . L'amide obtenue avec un rendement de 70 % est purifiée comme dans le cas précédent et se présente sous forme de très fines aiguilles floconneuses fondant à 129° .

Nous avons essayé de préparer ce dérivé, de même que ses homologues supérieurs, en faisant agir le chlorure d'acide sur une solution aqueuse saturée d'amine. Le rendement est nettement inférieur à celui donné par la technique précédente.

Dosage N. — Trouvé : 8,90 %. — Théorie : 9,03 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

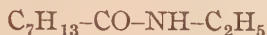
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -6^{\circ}2 & [M]_{546} = -9^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -5^{\circ}4 & [M]_{579} = -8^{\circ}4 & \end{array}$$

(1) La faible solubilité de cette amine ne permet pas de déterminer son pouvoir rotatoire en solution à 1 %.

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -4^{\circ}0 & [M]_{546} = -6^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -3^{\circ}4 & [M]_{579} = -4^{\circ}4 & \end{array}$$

N-(éthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Cette amide est de préparation moins délicate que la précédente étant donné le point d'ébullition plus élevé de l'éthylamine.

Très soluble dans presque tous les solvants organiques, elle est purifiée par cristallisations successives dans l'éther de pétrole et se présente sous forme de longues aiguilles F. 103°.

Dosage N. — Trouvé : 8,25 %. — Théorie : 8,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

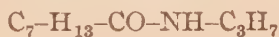
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -6^{\circ}2 & [M]_{546} = -10^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -5^{\circ}4 & [M]_{579} = -9^{\circ}1 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -3^{\circ}4 & [M]_{546} = -6^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -3^{\circ}0 & [M]_{579} = -5^{\circ}1 & \end{array}$$

N-(propyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Le mode de préparation de cette amide est calqué sur celui des précédentes. Le rendement est de 70 % et des cristallisations dans l'éther de pétrole donnent des aiguilles F. 94°.

Dosage N. — Trouvé : 7,63 %. — Théorie : 7,76 %.

Pouvoirs rotatoires :

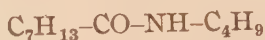
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -7^{\circ}2 & [M]_{546} = -13^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -6^{\circ}4 & [M]_{579} = -11^{\circ}7 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -3^{\circ}6 & [M]_{546} = -6^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -3^{\circ}2 & [M]_{579} = -5^{\circ}8 & \end{array}$$

N-(butyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Obtenue avec un très bon rendement, cette amide est purifiée par cristallisation dans l'éther de pétrole et se présente sous forme d'aiguilles F. 91°.

Dosage N. — Trouvé : 7,04 %. — Théorie : 7,11 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

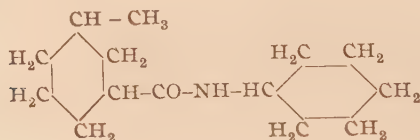
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -7^{\circ}1 & [M]_{546} = -14^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -6^{\circ}2 & [M]_{579} = -12^{\circ}2 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -3^{\circ}8 & [M]_{546} = -7^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -3^{\circ}4 & [M]_{579} = -6^{\circ}7 & \end{array}$$

II. — Amides dérivées d'amines cycliques.

N-(cyclohexyl)méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Nous avons fait réagir un excès d'amine sur le méthyl-3 cyclohexanecarbochlorure en opérant dans un mélange réfrigérant, la réaction étant très vive. Après dilution avec de l'éther anhydre suivie d'un contact de deux heures, nous avons additionné la masse refroidie d'une solution de soude à 15 %, ajoutée par petites fractions. La couche étherée, lavée avec une solution d'acide sulfurique à 10 % qui enlève l'excès d'amine, est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée. On obtient l'amide avec un rendement de 65 %.

Très soluble dans l'éther, l'acétone, l'acétate d'éthyle, cette amide est purifiée par cristallisation dans le benzène où elle est peu soluble. Un fractionnement donne de longues aiguilles F. 195°.

Dosage N. — Trouvé : 6,09 %. — Théorie : 6,27 %.

Pouvoirs rotatoires :

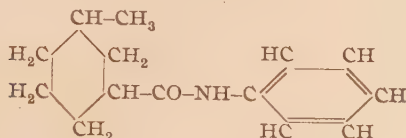
1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -11^{\circ}4 & [M]_{546} = -25^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -9^{\circ}8 & [M]_{579} = -22^{\circ}0 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 0,50 % (1).

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -12^{\circ}0 & [M]_{546} = -26^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -10^{\circ}4 & [M]_{579} = -23^{\circ}2 & \end{array}$$

N-(phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Obtenue de la même manière que la précédente, avec un rendement à peu près identique, cette amide est plus soluble dans les solvants usuels. La purification dans le benzène donne des aiguilles F. 141°5.

Dosage N. — Trouvé : 6,36 %. — Théorie : 6,45 %.

Pouvoirs rotatoires :

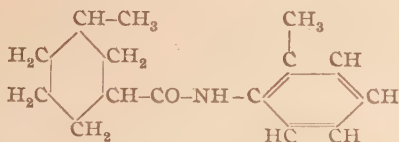
1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -12^{\circ}0 & [M]_{546} = -25^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -10^{\circ}4 & [M]_{579} = -22^{\circ}6 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -6^{\circ}8 & [M]_{546} = -14^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -6^{\circ}0 & [M]_{579} = -13^{\circ}0 & \end{array}$$

N-(méthyl-2' phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



(1) La faible solubilité de cette amine ne permet pas de déterminer son pouvoir rotatoire en solution à 1 %, dans le benzène.

Le méthyl-3 cyclohexanecarbochlorure réagit vivement sur l'amine; après purification on obtient assez difficilement, par des séries de cristallisations dans un mélange benzène-éther de pétrole, des aiguilles F. 150°.

Dosage N. — Trouvé : 5,87 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

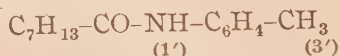
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -10^{\circ}4 & [M]_{546} = -24^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -9^{\circ}0 & [M]_{579} = -20^{\circ}8 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -5^{\circ}6 & [M]_{546} = -12^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -5^{\circ}0 & [M]_{579} = -11^{\circ}5 & \end{array}$$

N (méthyl-3' phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Cette amide est obtenue comme la précédente et est purifiée par le même procédé. Elle se présente alors sous forme de courtes aiguilles F. 123°.

Dosage N. — Trouvé : 5,85 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

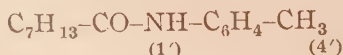
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -11^{\circ}2 & [M]_{546} = -25^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -10^{\circ}2 & [M]_{579} = -23^{\circ}6 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -5^{\circ}0 & [M]_{546} = -11^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -4^{\circ}4 & [M]_{579} = -9^{\circ}2 & \end{array}$$

N- (méthyl-4' phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Par purification et cristallisations fractionnées dans un mélange benzène-éther de pétrole, on obtient des cristaux F. 127°. Les trois amides dérivées de la toluidine sont obtenues avec un rendement assez faible ne dépassant pas 45 %, à cause des cristallisations nombreuses nécessaires à l'obtention d'un produit peu coloré.

Dosage N. — Trouvé : 5,90 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

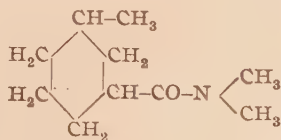
1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -10^{\circ}6 & [M]_{546} = -24^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -9^{\circ}2 & [M]_{579} = -21^{\circ}2 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -6^{\circ}0 & [M]_{546} = -13^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -5^{\circ}2 & [M]_{579} = -12^{\circ}0 & \end{array}$$

N-(diméthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Liquide visqueux, $[\alpha]_{579} = -6^{\circ}6$ (éthanol; c. = 1 %), ne cristallisant pas à la température de -15° . Une distillation sous pression réduite permet d'obtenir le composé très pur présentant les constantes suivantes : $E_{b_{15}} = 148^{\circ}$; $d_{25} = 0,965$; $n_D^{25} = 1,4716$; R. M. trouvée : 49,00 (calculée : 49,32).

Dosage N. — Trouvé : 8,14 %. — Théorie : 8,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

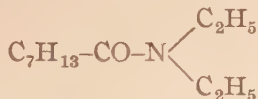
1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -7^{\circ}0 & [M]_{546} = -11^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -6^{\circ}2 & [M]_{579} = -10^{\circ}5 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -6^{\circ}8 & [M]_{546} = -11^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -6^{\circ}0 & [M]_{579} = -10^{\circ}1 & \end{array}$$

N-(diéthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide



Après distillation sous le vide, on obtient l'amide liquide : $E_{b_{15}} = 160^{\circ}$; $d_{25} = 0,927$; $n_D^{25} = 1,4677$; R. M. trouvée = 59,05 (calculée : 59,37).

Dosage N. — Trouvé : 7,02 %. — Théorie : 7,11 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -9^{\circ}0$	$[M]_{546} = -17^{\circ}8$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -8^{\circ}0$	$[M]_{579} = -15^{\circ}8$	

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -8^{\circ}2$	$[M]_{546} = -16^{\circ}1$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -7^{\circ}4$	$[M]_{579} = -14^{\circ}6$	

*
* *

Les constantes physiques des amides dérivées de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Les mesures ont été effectuées à la concentration de 1 % sur des solutions dans l'éthanol et dans le benzène.

Amides	F.	[α] ₅₄₆		[M] ₅₄₆		[α] ₅₄₆
		Éthanol	Benzène	Éthanol	Benzène	[α] ₅₇₉
<i>Amides monosubstituées :</i>						
Méthyl -3 cyclohexanecarbochlorure .. liquide			- 8°0		- 12°8	1,1
Méthyl -3 cyclohexanecarbonamide ...	145°	- 5°6	- 4°0 (1)	- 7°9	- 5°8 (1)	1,1
N- (méthyl)amide ..	129°	- 6°2	- 4°0	- 9°6	- 6°2	1,1
N- (éthyl) amide....	103°	- 6°2	- 3°4	- 10°5	- 6°3	1,1
N- (propyl) amide ..	94°	- 7°2	- 3°6	- 13°2	- 6°6	1,1
N- (butyl) amide ...	91°	- 7°1	- 3°8	- 14°0	- 7°5	1,1
N- (cyclohexyl)amide	195°	- 11°4	- 12°0 (1)	- 25°4	- 26°8 (1)	1,1
N- (phényl) amide ..	141°5	- 12°0	- 6°8	- 25°0	- 14°7	1,1
N- (méthyl -2' phényl) amide	150°	- 10°4	- 5°6	- 24°0	- 12°9	1,1
N- (méthyl -3' phényl) amide	123°	- 11°2	- 5°0	- 25°8	- 11°5	1,1
N- (méthyl -4' phényl) amide	127°	- 10°6	- 6°0	- 24°4	- 13°9	1,1

Amides disubstituées :

N-(diméthyl)amide liquide	- 7°0	- 6°8	- 11°8	- 11°5	1,1
N-(diéthyl)amide... »	- 9°0	- 8°2	- 17°8	- 16°1	1,1

(1) Concentration = 0,50 %.

1° Ces amides sont des composés solides, bien cristallisés, à l'exception des deux amides N-dialcoylées se présentant sous la forme d'un liquide visqueux, ne cristallisant pas à -15° . Pour les composés solides dérivant d'acides acycliques, le point de fusion décroît lorsque le poids du radical fixé à l'azote augmente.

2° Pour toutes ces amides, l'activité optique est toujours de même signe et supérieure en valeur absolue, à celle de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique, $[M]_{546} = -2^{\circ}61$, dont elles dérivent.

Les composés N- substitués par des radicaux acycliques voient leur pouvoir rotatoire croître avec le poids de la substitution à l'azote, en solution alcoolique comme en solution benzénique. L'augmentation, en valeur relative, plus importante en milieu alcoolique, est cependant assez faible en valeur absolue.

3° Les deux amides N- dialcoylées ont une activité optique très voisine de celle des autres amides dérivées d'acides acycliques normaux.

Le fait que ces composés ne peuvent exister que sous une seule forme permet de penser que toutes les amides de cette série existeraient sans doute sous la même forme tautomère qui répondrait à la formule des amides vraies.

4° Les amides N- substituées par des radicaux cycliques sont plus actives que toutes les précédentes. En milieu alcoolique, les pouvoirs rotatoires sont très voisins tandis que, lorsque le benzène est pris comme solvant, on observe une diminution de l'activité quand on passe du noyau cyclanique au noyau benzénique. Le pouvoir rotatoire de ces composés est presque toujours moins élevé dans le benzène que dans l'alcool.

La fixation d'un groupement méthyle sur le radical phényle ne modifie que fort peu l'activité.

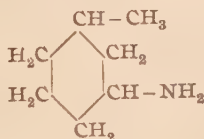
CHAPITRE DEUXIÈME

AMIDES DÉRIVÉES DES MÉTHYL-3 AMINO-1- CYCLOHEXANES

Avant d'entreprendre l'examen de ces composés, nous envisagerons tout d'abord l'étude des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes A et B et celle de trois autres amines cyclaniques dont deux ont été préparées en vue de l'obtention de leurs amides, ce sont :

- le méthyl-3 aminométhyl-1 cyclohexane,
- la phénylcyclohexylcarbinamine,
- la dicyclohexylcarbinamine.

MÉTHYL-3 AMINO-1 CYCLOHEXANES



Les méthyl-3 amino-1 cyclohexanes racémiques et actifs ont été obtenus soit sous forme de mélange, soit séparés par divers auteurs.

WALLACH (1) les obtient par hydrogénation de la méthyl-3 cyclohexanoxime par le sodium et l'alcool absolu. GUTT (2) les prépare par dégradation des amides des acides méthyl-3 cyclohexanecarboxyliques et indique les constantes suivantes : $E_{b_{750}} = 142^{\circ}$; $d_4^{20} = 0,8456$; $n_D^{22} = 1,4488$; $[\alpha]_D = -1^{\circ}90$; dérivé benzoylé F. 163° . KISHNER (3) signale un méthyl-3 amino-1 cyclohexane

(1) WALLACH. — *Ann.*, 1893, 272, 123. *Ibid.*, 1896, 289, 340.

(2) GUTT. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1907, 40, 2061.

(3) KISHNER. — *Zentralblatt*, 1908, 1, 1177.

$[\alpha]_D = -1070$. MAILHE et MURAT (1) les obtiennent par réduction catalytique au nickel des oximes. SKITA et BERENDT (2) hydrogènent la métatoluidine en présence de platine et en milieu acétique; ils séparent les deux isomères au moyen des dérivés benzoylés: isomère α F. 127° , isomère β F. 98.5° . MAILHE (3) réduit la cétazine et obtient le méthyl-3 amino-1 cyclohexane, dont il donne les propriétés suivantes: $Eb_{750} = 152^\circ$; $d = 0,8956$; phénylurée: F. 145° . Dans cette réaction la quantité d'amine secondaire formée est faible.

MM. MOUSSERON et GRANGER (4) par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la méthyl-3 cyclohexanone active, en milieu alcoolique, obtiennent la méthyl-3 cyclohexanoxime: $Eb_{13} = 101^\circ$; $d_{20} = 1,000$; $[\alpha]_{589} = -47.20$. Celle-ci, hydrogénée par le sodium en présence d'alcool, donne naissance aux méthyl-3 amino-1 cyclohexanes, dont l'un des isomères est séparé par cristallisations fractionnées du tartrate acide droit dans l'alcool à 85° (F. 183° – 184° ; $[\alpha]_{546} = +17.07$). La base, régénérée de son sel, a pour constantes: $Eb_{760} = 143^\circ$; $d_{25} = 0,8434$; $n_D^{25} = 1,4496$; $[\alpha]_{546} = -2.65$; $[\alpha]_{579} = -2.37$. Nous la désignerons par la lettre A.

Mlle CAUQUIL, Mlle GUIZARD et CALAS (5) ont étudié l'hydrogénation par le sodium et l'alcool absolu de l'oxime de la méthyl-3 cyclohexanone active. Par cristallisations fractionnées des benzoates dans l'acétone, ils obtiennent 20 % de benzoate F. 160° correspondant à un méthyl-3 amino-1 cyclohexane que nous désignerons par la lettre B ($Eb_{16} = 44^\circ$ – 45° ; $[\alpha]_{546} = -1.40$; $d_4^{16.5} = 0,8565$; $n_D^{16.5} = 1,4586$; tartrate acide F. 165°) et 80 % de benzoate F. 110° correspondant à la base ($Eb_{16} = 47.5^\circ$; $d_4^{16.5} = 0,8507$; $n_D^{16.5} = 1,4538$; $[\alpha]_{546} = -2.94$; tartrate acide F. 184°).

L'action de l'ammoniaque, durant dix heures à 130° , sur le méthyl-3 chloro-1 cyclohexane, ne permettant pas l'obtention

- (1) MAILHE et MURAT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1911, **9**, 467.
- (2) SKITA et BERENDT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1919, **52**, 1519.
— SKITA. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1923, **56**, 1014.
- (3) MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1922, **31**, 340.
- (4) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.* (5), 1940, **7**, 59.
- (5) CAUQUIL (Mlle), GUIZARD (Mlle) et CALAS. — *Bull. Soc. Chim.*, 1942 (5), **8**, 252.

de l'amine, nous avons utilisé l'hydrogénation de l'oxime de la méthyl-3 cyclohexanone active (1).

L'oxime a été ainsi préparée : dans un ballon à col court de 200 centimètres cubes, surmonté d'un réfrigérant, on introduit successivement : 20 gr. de méthyl-3 cyclohexanone, 15 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine, 50 gr. d'alcool à 95° et 8 gr. d'oxyde de zinc. On chauffe au bain-marie bouillant 3 heures. L'alcool est chassé par distillation sous le vide et le résidu d'évaporation, contenant l'oxime, versé dans 250 cc. d'eau distillée; il se sépare, à la surface, une masse huileuse, jaunâtre, cristallisant par refroidissement, en très longues aiguilles. Le tout est extrait à l'éther, à trois reprises; ce dernier, séché sur sulfate de sodium anhydre puis distillé, laisse un résidu qui est rectifié. L'oxime est une substance solide, demeurant facilement en surfusion si elle contient des traces légères d'impuretés; bien purifiée, elle se présente sous forme de magnifiques aiguilles, F. 37°. Ses autres constantes sont les suivantes : $E_{b_{10}} = 101^\circ$; $d_{20} = 1,000$; $[\alpha]_D = -47^\circ 20$.

Une étude de cette oxime, réalisée par cristallisations fractionnées dans l'alcool dilué, nous a permis de prouver qu'il n'existe qu'un des deux stéréoisomères possibles. En effet, le fractionnement nous a toujours conduit aux mêmes cristaux F. 37° et le pouvoir rotatoire des différentes fractions fut toujours sensiblement le même : $[\alpha]_{546} = -44^\circ 00$; $[\alpha]_{579} = -38^\circ 66$;

$$[\alpha]_{546} / [\alpha]_{579} = 1,138; (\text{éthanol}; c. = 7,5 \%).$$

L'hydrogénation de l'oxime est réalisée au moyen du sodium et de l'éthanol absolu. Pour cela, dans un ballon, surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit : 15 gr. d'oxime, 350 cc. d'éthanol et 30 gr. de sodium (soit trois fois la quantité théorique) ajoutés par petites fractions et en agitant vivement. Lorsque la réaction se ralentit, on chauffe le ballon légèrement au bain d'huile. L'opération dure environ 3 heures. Nous avons réalisé un grand nombre d'opérations identiques.

L'éthylate de sodium formé est détruit par de l'eau et l'alcool libéré est chassé à l'aide d'une colonne de 2 mètres, après acidification du milieu par de l'acide sulfurique dilué. Après passage en milieu alcalin par addition de soude non carbonatée, l'amine

1) MOUSSERON et GRANGER. — Loc. cit.

est soumise à un entraînement à la vapeur d'eau et extraite à l'éther. Une détermination alcalinimétrique indique que la totalité de l'amine formée a été entraînée. Après rectification, le méthyl-3 amino-1 cyclohexane présente une déviation : $\rho_{579} = -0^{\circ}83$ ($l. = 0,5$).

Nous avons préparé son tartrate acide droit qui, purifié par cristallisations successives dans l'alcool à 95° , se présente sous forme de lamelles nacrées F. 183° – 184° ; $[\alpha]_{546} = +17^{\circ}07$. La base régénérée de sa combinaison présente les constantes suivantes : Eb $_{760} = 143^{\circ}$; $d_{25} = 0,8434$; $n_D^{25} = 1,4496$; $[\alpha]_{546} = -2^{\circ}65$; $[\alpha]_{579} = -2^{\circ}37$; son pouvoir rotatoire en solution alcoolique est sensiblement identique : $[\alpha]_{546} = -2^{\circ}41$; $[\alpha]_{579} = -2^{\circ}01$ ($c. = 5\%$).

Un dosage alcalinimétrique nous a permis de déterminer le poids moléculaire de l'amine.

L'hydrogénation de l'oxime peut être réalisée en présence de platine et en milieu acétique. Dans ce cas, on obtient, après purification, une petite quantité d'amine primaire fournissant un tartrate acide cristallisable dans l'alcool; mais la majeure partie est probablement constituée par l'amine secondaire ou bis-(méthyl-3 cyclohexyl) amine : Eb $_{760} = 265^{\circ}$; $d_{25} = 0,890$; $n_D^{25} = 1,4752$; $[\alpha]_{546} = -19^{\circ}5$; $[\alpha]_{579} = -17^{\circ}6$. Cette base est vraisemblablement un mélange des quatre isomères actifs prévus par la théorie. Elle semble aussi prendre naissance, mais en très faible proportion, lors de l'hydrogénation de la méthyl-3 cyclohexanoxime par l'alcool et le sodium et a déjà été signalée par WALLACH (1) lors de la préparation du méthyl-3 amino-1 cyclohexane.

Séparation des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes actifs.

Le méthyl-3 amino-1 cyclohexane examiné précédemment correspond à un mélange des deux isomères *cis* et *trans*, mais rien n'autorise jusqu'ici à préciser la configuration spatiale. Nous avons donc désigné les deux isomères par les lettres A et B, mais il ne faut pas voir dans cette appellation quelque analogie struc-

(1) WALLACH. — *Ann.*, 1896, **289**, 340.

turale avec les autres dérivés A et B du méthylcyclohexane examinés dans ce travail.

On pourrait toutefois penser à rattacher l'isomère A du méthyl-3 amino-1 cyclohexane à l'un des deux méthyl-3 cyclohexanols actifs *cis* ou *trans*.

En effet, GUTT (1) partant de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique, $\alpha = +1^{\circ}25$, correspondant d'après les travaux de MM. MOUSSERON et GRANGER (2) à l'isomère B (présumé *trans*, puisque préparé par action de PCl_5 sur l'alcool), prépare la méthyl-3 cyclohexanecarbonamide $[\alpha]_D = -3^{\circ}22$; (méthanol; $c. = 12,42\%$).

Par la réaction d'HOFFMANN (3), il obtient le méthyl-3 amino-1 cyclohexane *actif*, après passage par l'ester méthylique de l'acide N- (méthyl-3 cyclohexyl) carbamique. L'amine donne un dérivé benzoylé F. 163°, correspondant à celui du méthyl-3 amino-1 cyclohexane que nous avons désigné par la lettre A (4).

Une réaction de diazotation permet ensuite à GUTT d'obtenir à partir de la base, un méthyl-3 cyclohexanol dont la phénylurétanne, F. 118°5, correspond à celle de l'isomère B, présumé *trans*.

On pourrait alors penser à rattacher l'amine de départ, le méthyl-3 amino-1 cyclohexane A, à l'alcool B et à l'acide B, présumés *trans*. Cette base aurait la même constitution stéréochimique que ces deux composés et correspondrait à l'isomère *trans*. La preuve formelle serait donnée par la préparation du méthyl-3 amino-1 cyclohexane B à partir de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique A, présumé *cis* et l'obtention de l'alcool A, présumé *cis*, par une réaction de diazotation effectuée à partir de l'amine.

Nous avons réalisé la séparation des deux amines stéréoisomères en combinant les techniques de MM. MOUSSERON et

(1) GUTT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, **40**, 2062.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — *C. R.*, 1939, **208**, 1500.

(3) HOFFMANN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1881, **14**, 2725; *Ibid.* 1882, **15**, 752; *Ibid.*, 1884, **17**, 1406, 1920.

(4) GRANGER et CLARET. — *Société Pharmacie Montpellier*, 1943, **11**, 225.

GRANGER (1) et de Mlle CAUQUIL, Mlle GUIZARD et CALAS (2), la première conduisant au tartrate de l'isomère A et la seconde au benzoate de l'amine B.

Le mélange des deux amines est additionné de la quantité équimoléculaire d'acide benzoïque dissous dans l'acétone; le benzoate de l'amine B, F. 160°; $[\alpha]_{546} = -4.1$ (éthanol; concentration : 2 %), moins soluble que son isomère, est séparé par cristallisation dans ce solvant. Le sel de l'amine A peut être obtenu en poursuivant le fractionnement, F. 110°; $[\alpha]_{546} = -2.1$ (éthanol; concentration : 2 %), mais nous avons préféré continuer la séparation des amines en opérant comme il suit : le benzoate résiduel, privé d'acétone, est décomposé par la soude, puis la base, purifiée par distillation, est unie à l'acide tartrique *d*, en milieu alcoolique, de manière à former le sel acide. Le tartrate acide de l'amine A, se sépare alors très facilement, F. 183°-184°; $[\alpha]_{546} = +17.07$.

Nous avons pu obtenir dans ces conditions les deux bases avec un rendement élevé.

Nous avons également essayé la séparation des deux amines par cristallisation fractionnée de quelques autres sels.

Le succinate acide très soluble dans l'alcool et, par contre, très peu soluble dans les autres solvants organiques, ne se prête guère à un fractionnement pratique. Toutefois par cristallisation dans l'alcool à 95°, nous avons obtenu une fraction impure F. 98°; $[\alpha]_{546} = -2.09$; $[\alpha]_{579} = -2.05$ (éthanol; c. = 2 %).

Les naphthalénecarboxylates α et β ont été préparés. Le sel provenant de l'acide α est très soluble dans tous les solvants usuels; un fractionnement dans l'acétone a donné de beaux cristaux F. 128°; $[\alpha]_{546} = -4.05$; $[\alpha]_{579} = -3.8$ (éthanol; c. = 2 %), constitués par un mélange des deux stéréoisomères.

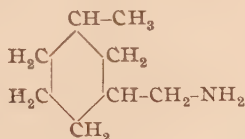
Le naphthalénecarboxylate β permet de réaliser une bonne séparation des bases en milieu alcoolique. On obtient, en effet, avec facilité l'isomère le moins soluble F. 162°, $[\alpha]_{546} = -3.45$ (éthanol; c. = 1,33 %). En queue de cristallisation, on isole le deuxième

(1) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1940 (5), 7, 59.

(2) CAUQUIL (Mlle), GUIZARD (Mlle) et CALAS. — *Bull. Soc. Chim.*, 1942 (5), 8, 252.

isomère impur F. 148°, $[\alpha]_{546} = -2^{\circ}55$ (éthanol; c. = 1,33 %). La régénération des amines de leurs naphthalénecarbonates nous a permis de préciser que le composé le moins soluble, F. 162°, correspond à l'isomère B tandis que les fractions de queue sont constituées surtout par l'isomère A.

MÉTHYL-3 AMINOMÉTHYL-1 CYCLOHEXANES ACTIFS



GRIGNARD et BELLET (1) ont constaté que le cyanogène réagissant sur le magnésien du méthyl-3 chlorocyclohexane conduit au nitrile. La réduction du nitrile par le sodium et l'alcool absolu a donné avec un bon rendement le méthyl-3 aminométhyl-1 cyclohexane : Eb₈₀ = 114°-116°.

Nous avons préparé ces amines, sous la forme active, par hydrogénation des aldoximes de même structure. Celles-ci sont obtenues par chauffage des isomères A et B des méthyl-3 méthylalcyclohexanes avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'oxyde de zinc et d'alcool à 95°, selon la technique précédemment employée. Après élimination de l'alcool et précipitation par l'eau, l'oxime est épuisée par l'éther, elle est ensuite purifiée par rectification sous pression réduite, à l'aide d'une colonne à spirale de 30 centimètres.

Les oximes présentent les constantes suivantes :

Isomère A : Eb₁₄ = 112°; d₂₅ = 0,938; n_D²⁵ = 1,4759; $[\alpha]_{546} = -21^{\circ}44$; $[\alpha]_{579} = -18^{\circ}84$; $[\alpha]_{546} / [\alpha]_{579} = 1,13$.

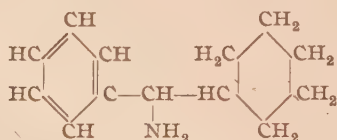
Isomère B : Eb₁₄ = 111°; d₂₅ = 0,936; n_D²⁵ = 1,4745; $[\alpha]_{546} = -26^{\circ}06$; $[\alpha]_{579} = -23^{\circ}03$; $[\alpha]_{546} / [\alpha]_{579} = 1,13$.

L'hydrogénation par le sodium et l'alcool absolu transforme quantitativement les oximes en amines actives. L'addition du sodium terminée, l'amine formée est entraînée à la vapeur d'eau.

L'isomère A du méthyl-3 méthylalcyclohexane, $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}62$, conduit à l'isomère A du méthyl-3 aminométhyl-1 cyclohexane, caractérisé par : $E_b_{760} = 174^{\circ}$; $d_{25} = 0,862$; $n_D^{25} = 1,4687$; $[\alpha]_{546} = -2^{\circ}20$; $[\alpha]_{579} = -1^{\circ}94$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,13$.

De même l'isomère B du méthyl-3 méthylalcyclohexane conduit à l'isomère B de l'amine active. Ses constantes sont : $E_b_{760} = 173^{\circ}$; $d_{25} = 0,803$; $n_D^{25} = 1,4584$; $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}86$; $[\alpha]_{579} = -1^{\circ}69$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,13$.

PHÉNYLCYCLOHEXYLCARBINAMINE



Cette amine, qui dérive du phénylcyclohexylméthane, n'avait jamais encore été préparée. Nous l'avons obtenue par oxydation du phénylcyclohexylcarbinol provenant lui-même de l'action du formiate d'éthyle sur le chlorure de cyclohexylmagnésium. La cétone obtenue est traitée par le chlorhydrate d'hydroxylamine; on obtient l'oxime qui, hydrogénée par le sodium en présence d'éthanol, conduit à l'amine.

A cet effet, 150 grammes d'alcool sont placés dans un erlenmeyer de 1 litre, surmonté d'un réfrigérant; on y ajoute 350 cc d'acide acétique cristallisable. Le mélange, chauffé au bain-marie vers 60° , est additionné par petites portions du réactif oxydant suivant :

Bichromate de potassium pulvérisé	80 grammes
Eau distillée	200 centimètres cubes
Acide sulfurique	80 grammes

L'opération dure environ une heure et la solution acétique doit être agitée après chaque addition de mélange sulfochromique. Après refroidissement et extraction à l'éther, précédée de la neutralisation de l'acide acétique par de la soude diluée, une distillation sous le vide conduit à la phénylcyclohexylcétone F. 51° (1) avec un rendement de 85 % environ.

(1) SABATIER et MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **33**, 78.

Cette cétone, traitée par le chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu alcoolique concentré et en présence d'oxyde de zinc, donne la phénylcyclohexylcétoxime F. 157° (1), avec un rendement de 65 %.

L'oxime est ensuite hydrogénée par le sodium, en présence d'alcool absolu; afin d'avoir une réduction totale, on emploie environ 5 fois la quantité théorique de sodium.

Après reprise par l'eau, ajoutée avec précaution, qui décompose l'alcoolate de sodium, on acidifie légèrement par de l'acide sulfurique dilué et on soumet à un entraînement à la vapeur d'eau; on élimine ainsi l'alcool et l'oxime non hydrogénée. Puis, on passe en milieu alcalin par addition de soude qui libère l'amine; celle-ci est entraînée par un courant de vapeur d'eau et extraite en plusieurs fois par de l'éther. Le solvant est ensuite chassé et une distillation fractionnée du résidu, sous le vide, conduit à la base dont les différentes constantes sont les suivantes : $E_b_{10} = 140^\circ$; $d_{25} = 0,993$; $n_D^{25} = 1,5352$; R. M. trouvée = 59,84 (calculée = 59,85).

Un dosage alcalinimétrique, par retour, en présence de rouge de méthyle, permet d'apprécier la très grande pureté de l'amine. Substance 0,150 gr. — Trouvé : 0,149 g.

Chlorhydrate. — Il a été obtenu en faisant agir l'acide chlorhydrique dilué sur l'amine car il est peu soluble dans l'eau en présence d'un excès d'acide. On le purifie en le faisant cristalliser par refroidissement de la solution aqueuse. On obtient ainsi de très belles aiguilles soyeuses, à deux molécules d'eau, ne fondant pas, même à 310° et se sublimant d'autant plus rapidement que la température est plus élevée.

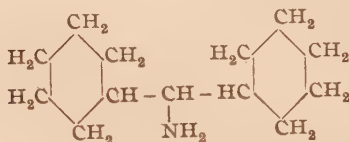
Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,450 g., $\text{NO}_3\text{Ag}/10$ combiné, 19,9 cc. — Trouvé : ClH %, 16,09. — Théorie : ClH %, 16,18.

Amide benzoïque. — Préparé très facilement par action du chlorure de benzoyle sur l'amine, ce composé est purifié par lavage au benzène dans lequel il est peu soluble, puis par cristallisations dans l'alcool absolu. Il se présente sous forme de longues aiguilles prismatiques F. 164°.

Tartrate acide d. — Préparé par mélange dans l'alcool absolu de quantités équimoléculaires d'acide tartrique et d'amine, le tartrate acide de la phénylcyclohexylcarbinamine nous a donné, après purification, par cristallisation fractionnée dans l'éthanol, une portion de tête constituée par de belles aiguilles F. 190°; $[\alpha]_{546} = +15^{\circ}$ (solvant : éthanol; c. = 2 %) très peu solubles dans l'eau à froid.

L'étude du dédoublement de cette amine semble difficile; des dosages nous ont permis de nous rendre compte qu'il se sépare à la fois un mélange de tartrate neutre et de tartrate acide. Toutefois, la fraction F. 190° correspond au tartrate acide pur.

DICYCLOHEXYLCARBINAMINE



Cette amine s'obtient selon le même procédé que la précédente : oxydation du dicyclohexylcarbinol en milieu acétique par le mélange sulfochromique et obtention de la cétone F. 11°; Eb₁₄ = 148°5; semicarbazone F. 195° (1); d = 0,986 (2). Celle-ci, combinée au chlorhydrate d'hydroxylamine donne la dicyclohexylcétoxime F. 161° (3). L'hydrogénation en milieu alcoolique absolu par le sodium suivie des opérations déjà décrites, conduit à la dicyclohexylcarbinamine. Le produit purifié par une distillation fractionnée sous le vide présente les constantes suivantes: Eb₁₀ = 141°; d₂₅ = 0,931; n_D²⁵ = 1,4935; R. M. trouvée = 60,78 (calculée = 61,25).

Détermination de l'alcalinité (rouge de méthyle, par retour). — Substance : 0,180 g. — Trouvé : 0,178 g.

(1) SABATIER et MAILHE. — Loc. cit.

(2) VÉNUS (Mine) et DANILOFF. — Bull. Soc. Chim., 1929, 61, 1479.

(3) NEUNHAFFER. — Ann., 1934, 509, 115.

Chlorhydrate. — Nous l'avons obtenu aisément par action de l'acide chlorhydrique sur l'amine. Il se présente sous forme de belles aiguilles anhydres. F. 215°, se sublimant à plus basse température.

Dosage ClH (VOHLARD). — Substance : 0,460 g.; NO³Ag n/10 combiné, 19,8 cc. — Trouvé : ClH %, 15,60. — Théorie : ClH %, 15,76.

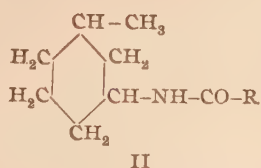
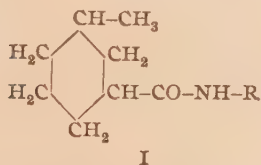
Amide benzoïque. — Préparée par action du chlorure de benzoyle sur l'amine. Des cristallisations fractionnées dans l'alcool, après un lavage au benzène, conduisent à de très fines aiguilles soyeuses F. 207°.

Tartrate acide d. — Obtenu comme le dérivé de la phénylcyclohexylcarbinamine, il est constitué par de fines aiguilles F. 174°-175°; $[\alpha]_{546} = +12^{\circ}1$; $[\alpha]_{579} = +10^{\circ}9$.

Détermination de l'acidité. — (HONa n/10; phtaléine). — Substance : 0,300 g. — Trouvé : 0,297 g.

Obtention et étude des amides dérivées des méthyl-3 amino 1- cyclohexanes.

Ces amides ont été préparées afin d'étudier d'une façon plus précise l'influence du groupement amidique -CO-NH- sur l'activité optique. Elles ne diffèrent en effet de celles dérivées de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique que par la permutation de -CO- avec -NH- :



Tandis que les amides provenant de cet acide actif répondent à la formule I, celles étudiées dans ce chapitre sont du type II. Elles résultent de l'union avec des acides *acycliques* et *cycliques* des *d*(-) méthyl-3 amino-1 cyclohexanes, bases très peu actives, mais donnant des dérivés parfois très actifs.

Les amides sont obtenues par combinaison du chlorure de l'acide avec le mélange des deux amines, puis les deux dérivés stéréo-

isomères sont séparés par cristallisation fractionnée : l'amide la plus active, qui est aussi la moins soluble, correspond à l'isomère A, ainsi qu'il a été démontré par préparation de quelques dérivés à partir de l'amine A pure. Toutefois, lorsque la préparation est difficile, ou rendue impossible, par suite d'une trop grande solubilité dans tous les solvants usuels, l'amide doit être préparée directement à partir de l'amine A.

Ces composés seront examinés dans l'ordre suivant :

- Amides dérivées d'acides acycliques.
- Amides dérivées d'acides cycliques.

I. — Amides dérivées d'acides acycliques.

Ces amides proviennent de l'action d'acides acycliques renfermant 1 à 20 atomes de carbone, saturés ou non, sur les méthyl-3-amino-1-cyclohexanes A et B.

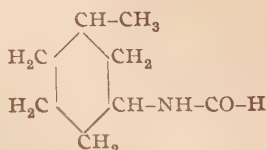
Nous avons synthétisé les dérivés de l'isomère B dans le but de comparer l'activité optique d'amides stéréoisomères *cis* et *trans* et également, afin d'apprécier dans ces séries parallèles, les variations du pouvoir rotatoire moléculaire en fonction de la longueur de la chaîne acyclique.

Ces recherches ont été complétées par la préparation et l'examen de quelques diamides simples, dérivées de l'amine A.

MONOAMIDES

1^o ISOMÈRES A

N-(méthyl 3'-cyclohexyl) méthanamide



Dans une solution alcoolique d'amine, on verse lentement et en refroidissant une quantité légèrement supérieure à la quantité équimoléculaire d'acide formique anhydre. L'alcool est ensuite

chassé par distillation au bain-marie et le résidu de formiate est chauffé sous pression réduite. L'amide, qui prend naissance ainsi par déshydratation du sel, distille à 141° sous 15 mm. Elle constitue un liquide incolore, excessivement visqueux, incristallisable : $[\alpha]_{546} = -12.4$; $[\alpha]_{579} = -10.9$ (éthanol; concentration = 1 %).

Cette amide ne pouvant être séparée en ses deux constituants, l'amide A doit être préparée par la technique indiquée ci-dessus, appliquée au méthyl-3 amino-1 cyclohexane A, parfaitement pur.

Dosage N. — Trouvé : 9,71 %. — Théorie : 9,93 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

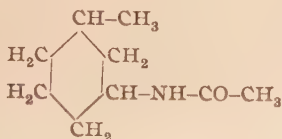
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -14.8 & [M]_{546} = -20.9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -13.8 & [M]_{579} = -18.2 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -23.6 & [M]_{546} = -33.3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -20.6 & [M]_{579} = -29.0 & \end{array}$$

En tenant compte du pouvoir rotatoire de l'amide formique B, on peut calculer approximativement les pourcentages des deux amides dans le mélange précédemment indiqué et, par suite, les proportions de chacune des amines dans le produit brut résultant de l'hydrogénation de la méthyl-3 cyclohexanoxime. Il existerait ainsi 75 % d'amine A et 25 % d'amine B; ce sont, à peu de chose près, les taux qui ont été appréciés par Mlle CAUQUIL, Mlle GURZARD et CALAS au cours de la séparation des deux bases par cristallisation de leurs benzoates.

N- (méthyl-3' cyclohexyl) éthanamide



Pour préparer ce composé, on verse lentement et par très petites quantités le chlorure d'acétyle dans un poids égal d'amine refroidie par un mélange réfrigérant, la réaction se produisant avec un grand

dégagement de chaleur. L'amide est ensuite isolée selon le procédé employé pour les dérivés de l'acide méthyl -3 cyclohexanecarboxylique.

Très soluble dans tous les solvants organiques, sauf l'éther de pétrole où elle est peu soluble, elle est purifiée par cristallisations dans un mélange éther de pétrole (10 parties) - benzène (1 partie). Après plusieurs opérations, on obtient de longs cristaux friables F. 122°.

Dosage N. — Trouvé : 8,80 %. — Théorie : 9,03 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -51^{\circ}0 & [M]_{546} = -79^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -44^{\circ}2 & [M]_{579} = -68^{\circ}5 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -51^{\circ}2 & [M]_{546} = -79^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -45^{\circ}0 & [M]_{579} = -69^{\circ}7 & \end{array}$$

Le pouvoir rotatoire de cette amide est très éloigné de celui de l'ester méthylique de l'acide N- (méthyl -3' cyclohexyl) carbamique : $[\alpha]_D = -21^{\circ}48$ (1) qui ne diffère que par la présence d'un atome d'oxygène entre les groupements carbonyle et méthyle.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) propanamide



L'obtention de cette amide est calquée très exactement sur celle de l'homologue inférieur. Peu stable également en présence de soude, le rendement est sensiblement identique (40 %).

Plus soluble encore que le dérivé méthylé dans tous les solvants organiques, et également assez soluble dans l'éther de pétrole, ce composé a été purifié par cristallisation dans ce dernier solvant. Il se présente en belles aiguilles F. 108°.

(1) GUTT. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1907, 40, 2062.

Dosage N. — Trouvé : 8,25 %. — Théorie : 8,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -50^{\circ}8 & [M]_{546} = -85^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -44^{\circ}2 & [M]_{579} = -74^{\circ}7 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -49^{\circ}4 & [M]_{546} = -83^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -43^{\circ}4 & [M]_{579} = -72^{\circ}7 & \end{array}$$

En fin de cristallisation, le pouvoir rotatoire s'abaisse et on obtient une substance F. 103^o; $[\alpha]_{546} = -45^{\circ}1$ (éthanol; concentration = 1 %).

N-(méthyl-3' cyclohexyl) butanamide



Cette amide, préparée de la même manière que les précédentes avec un rendement de 45 %, se présente sous forme d'aiguilles, F. 80^o, très solubles dans l'éther de pétrole, l'alcool, le benzène, l'acétate d'éthyle et l'acétone, ayant pour activité optique : $[\alpha]_{546} = -41^{\circ}6$; $[\alpha]_{579} = -36^{\circ}3$ (éthanol; concentration = 1 %); $[\alpha]_{546} = -42^{\circ}8$; $[\alpha]_{579} = 37^{\circ}6$ (benzène; concentration = 1 %).

L'isomère A, ne pouvant être obtenu à l'état pur à partir du mélange des deux amides, a été isolé par action du chlorure de butyryle sur l'amine A. Il se présente en aiguilles rappelant les précédentes, F. 91^o5.

Dosage N. — Trouvé : 7,50 %. — Théorie : 7,76 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -44^{\circ}6 & [M]_{546} = -81^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -39^{\circ}0 & [M]_{579} = -71^{\circ}4 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -45^{\circ}0 & [M]_{546} = -82^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -39^{\circ}2 & [M]_{579} = -72^{\circ}9 & \end{array}$$

N-(méthyl -3' cyclohexyl) pentanamide



Cette amide, que l'on obtient avec un rendement de 50 %, est également très soluble dans tous les solvants organiques. Après purification, elle est constituée par des aiguilles F. 73°; $[\alpha]_{546} = -36^{\circ}6$; $[\alpha]_{579} = -32^{\circ}0$ (éthanol; c. = 1 %); $[\alpha]_{546} = -39^{\circ}2$; $[\alpha]_{579} = -34^{\circ}4$ (benzène; c. = 1 %).

L'amide A, qui doit encore résulter de l'action du chlorure de valéryle sur le méthyl -3 amino -1 cyclohexane A, cristallise en aiguilles F. 81°.

Dosage N. — Trouvé : 7,09 %. — Théorie : 7,11 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -40^{\circ}0 & [M]_{546} = -78^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -35^{\circ}0 & [M]_{579} = -68^{\circ}9 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -41^{\circ}0 & [M]_{546} = -80^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -36^{\circ}0 & [M]_{579} = -70^{\circ}9 & \end{array}$$

N-(méthyl 3' cyclohexyl) hexanamide



Comme la précédente, cette amide est obtenue avec un rendement de 50 %. Elle forme des aiguilles, F. 83°, très solubles dans les solvants organiques usuels.

Dosage N. — Trouvé : 6,45 %. — Théorie : 6,63 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -36^{\circ}8 & [M]_{546} = -77^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}2 & [M]_{579} = -67^{\circ}9 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -37^{\circ}4 & [M]_{546} = -78^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}8 & [M]_{579} = -69^{\circ}2 & \end{array}$$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) heptanamide



Préparé avec un rendement de 50 % et également très soluble, ce composé cristallise en aiguilles F. 72°5.

Dosage N. — Trouvé : 6,15 %. — Théorie : 6,22 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -35^{\circ}2$	$[M]_{546} = -79^{\circ}2$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -30^{\circ}8$	$[M]_{579} = -69^{\circ}3$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -36^{\circ}0$	$[M]_{546} = -81^{\circ}0$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -31^{\circ}6$	$[M]_{579} = -71^{\circ}1$	

N-(méthyl-3' cyclohexyl) nonanamide



Le produit résultant de l'action du chlorure de l'acide pélargonique sur le mélange des amines, forme une masse pâteuse, F. 45°, ne pouvant être purifiée, même après élimination des parties liquides.

L'isomère A, préparé de la même manière, est une substance mal cristallisée, présentant le point de fusion le plus bas, F. 64°, de tous les composés solides de cette série.

Dosage N. — Trouvé : 5,40 %. — Théorie : 5,57 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -31^{\circ}8$	$[M]_{546} = -80^{\circ}5$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -27^{\circ}8$	$[M]_{579} = -69^{\circ}3$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -34^{\circ}0$	$[M]_{546} = -86^{\circ}0$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -29^{\circ}8$	$[M]_{579} = -75^{\circ}4$	

N-(méthyl-3' cyclohexyl) undécyanamide



Ce composé, préparé avec un rendement de 50 %, diffère de ses homologues inférieurs par sa solubilité moins grande dans

l'éthanol et le benzène, ce qui permet une purification par cristallisation fractionnée.

Le produit initial, F. 70°; $[\alpha]_{546} = -19^{\circ}6$ (éthanol; concentration = 1 %) conduit, après purification dans l'alcool à 95°, à l'isomère F. 84°, cristallisé en fines aiguilles brillantes.

Dosage N. — Trouvé : 4,95 %. — Théorie : 4,98 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -27^{\circ}8 & [M]_{546} = -78^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -24^{\circ}4 & [M]_{579} = -68^{\circ}6 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -29^{\circ}8 & [M]_{546} = -83^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -26^{\circ}2 & [M]_{579} = -73^{\circ}6 & \end{array}$$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) dodécaniamide



L'action du chlorure de l'acide laurique (2 parties) sur la base (1 partie) se fait sans grand dégagement de chaleur, et il est nécessaire, pour compléter la réaction, de chauffer au bain-marie pendant 1 heure. On obtient ainsi une masse cristalline, assez stable, d'où l'on isole, avec un rendement de 60 %, l'amide brute, F. 76°; $[\alpha]_{546} = -19^{\circ}8$ (éthanol; concentration = 1 %).

Purifiée par cristallisation dans l'alcool à 95°, l'amide cristallise en faisceaux de fines aiguilles rappelant la glucosazone, F. 87°. C'est d'ailleurs cet aspect cristallin qui se retrouvera pour tous les homologues supérieurs.

Dosage N. — Trouvé : 4,52 %. — Théorie : 4,74 %.

Pouvoirs rotatoires :

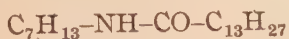
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -27^{\circ}0 & [M]_{546} = -79^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}6 & [M]_{579} = -69^{\circ}6 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -28^{\circ}8 & [M]_{546} = -85^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13 \\ [\alpha]_{579} = -26^{\circ}4 & [M]_{579} = -77^{\circ}9 & \end{array}$$

N- (méthyl -3' cyclohexyl) tétradécanamide



Ce composé est préparé comme le précédent, par action du chlorure de l'acide myristique (2 parties) sur l'amine (1 partie). Toutefois on constate qu'au cours du traitement destiné à éliminer l'acide, la solution étherée donne avec la solution de soude une suspension extrêmement stable, due à la diminution de tension superficielle sous l'influence du sel de sodium de l'acide gras. Ce même inconvénient se reproduira avec les acides supérieurs qui donnent lieu également à des savons émulsifs.

Le produit brut, F. 61°; $[\alpha]_{546} = -14^{\circ}0$ (éthanol; concentration = 1 %), formé avec un rendement de 70 %, purifié dans l'alcool à 95°, donne naissance à de belles aiguilles en faisceaux, F. 91°5.

Dosage N. — Trouvé : 4,21 %. — Théorie : 4,33 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -25^{\circ}2 & - & [\text{M}]_{546} = -81^{\circ}4 \\ [\alpha]_{579} = -22^{\circ}0 & - & [\text{M}]_{579} = -71^{\circ}1 \end{array} \quad \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$$

2° solvant : benzène. — Concentration : = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -27^{\circ}2 & : & [\text{M}]_{546} = -88^{\circ}0 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}8 & : & [\text{M}]_{579} = -76^{\circ}9 \end{array} \quad \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$$

En poursuivant la cristallisation, on obtient une fraction, F. 51°; $[\alpha]_{546} = -19^{\circ}0$ (éthanol; concentration = 1 %).

N- (méthyl -3' cyclohexyl) hexadécanamide



En opérant comme pour le composé précédent, on isole avec un rendement ce 70 % un produit cristallisé, F. 91°; $[\alpha]_{546} = -15^{\circ}2$ (éthanol; concentration = 1 %) qui, après purification dans l'alcool à 95°, fond à 97°5. Ce composé est très peu soluble dans les solvants usuels.

Dosage N. — Trouvé : 3,90 %. — Théorie : 3,93 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 0,50 % (1).

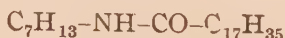
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -24^{\circ}8 & [M]_{546} = -87^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -21^{\circ}6 & [M]_{579} = -75^{\circ}8 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 0,50 % (1).

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -26^{\circ}8 & [M]_{546} = -94^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}6 & [M]_{579} = -82^{\circ}8 & \end{array}$$

En queue de cristallisation, le pouvoir rotatoire s'abaisse et on isole une fraction, F. 61°; $[\alpha]_{546} = -9^{\circ}6$ (éthanol; concentration = 1 %) qui, recristallisée à son tour, conduit à un composé moins actif : F. 65°; $[\alpha]_{546} = -5^{\circ}0$ (éthanol; c. = 1 %) qui correspond à l'isomère B presque pur.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) octadécanamide



Cette amide s'obtient avec un rendement de 70 % et se présente en cristaux, F. 70°; $[\alpha]_{546} = -15^{\circ}6$ (éthanol; concentration = 1 %). Après cristallisation alcoolique, l'amide fond à 91°.

Dosage N. — Trouvé : 3,67 %. — Théorie : 3,70 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -22^{\circ}4 & [M]_{546} = -84^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -19^{\circ}6 & [M]_{579} = -74^{\circ}3 & \end{array}$$

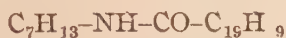
2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -24^{\circ}6 & [M]_{546} = -93^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -21^{\circ}6 & [M]_{579} = -80^{\circ}9 & \end{array}$$

En poursuivant le fractionnement, on obtient l'autre isomère très impur, F. 81°; $[\alpha]_{546} = -14^{\circ}5$ (éthanol; concentration = 1 %).

(1) La faible solubilité de cette amide ne permet pas de déterminer le pouvoir rotatoire en solution à 1 %.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) eicosanamide



Le chlorure de l'acide arachidique réagit sur l'amide et l'on isole, après traitement, l'amide brute $[\alpha]_{546} = -14^{\circ}0$; (éthanol; concentration = 0,50 %) qui, purifiée par cristallisation alcoolique, fournit des cristaux, F. 70° .

Dosage N. — Trouvé : 3,35 %. — Théorie : 3,41 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 0,50 %.

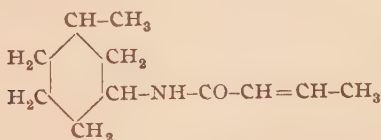
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -21^{\circ}2 & [M]_{546} = -86^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -18^{\circ}4 & [M]_{579} = -74^{\circ}9 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 0,50 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -22^{\circ}8 & [M]_{546} = -92^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -20^{\circ}0 & [M]_{579} = -81^{\circ}4 & \end{array}$$

Deux amides non saturées ont été également préparées :

N-(méthyl-3' cyclohexyl) buten-2 amide



Le chlorure de crotonyle réagit vivement sur l'amine A, et après traitement, on isole l'amide qui est purifiée par pression entre deux plaques poreuses, après avoir été imprégnée d'éther de pétrole. Cristaux F. $68^{\circ}5$, très solubles dans tous les liquides organiques.

Dosage N. — Trouvé : 7,71 %. — Théorie : 7,73 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

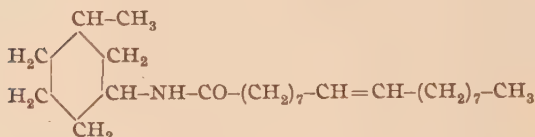
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -17^{\circ}5 & [M]_{546} = -31^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13 \\ [\alpha]_{579} = -15^{\circ}5 & [M]_{579} = -28^{\circ}1 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 0,50 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -35^{\circ}5 & [M]_{546} = -64^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,11 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}1 & [M]_{579} = -58^{\circ}1 & \end{array}$$

L'activité optique de cette amide est donc notablement inférieure à celle de la butanamide.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) octadécén -9 amide



Par action du chlorure de l'acide élaïdique sur l'amine, suivie d'un traitement convenable, on obtient une masse pâteuse, F. 62°; $[\alpha]_{546} = -12^{\circ}0$; $[\alpha]_{579} = -10^{\circ}6$ (éthanol; concentration = 1 %) qui, par cristallisation dans l'alcool à 95°, conduit à de très fines aiguilles brillantes groupées en houppes, F. 74°.

Dosage N. — Trouvé : 3,50 %. — Théorie : 3,71 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll}
 [\alpha]_{546} = -21^{\circ}8 & [M]_{546} = -82^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\
 [\alpha]_{579} = -19^{\circ}0 & [M]_{579} = -71^{\circ}7 &
 \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll}
 [\alpha]_{546} = -23^{\circ}2 & [M]_{546} = -87^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13 \\
 [\alpha]_{579} = -20^{\circ}4 & [M]_{579} = -86^{\circ}9 &
 \end{array}$$

Des eaux-mères alcooliques, on parvient à séparer une fraction très riche en isomère B : F. 51°; $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}2$ (éthanol; concentration = 1 %).

2° — ISOMÈRES B

Les amides B ont été préparées, comme les isomères A, en traitant la base par les chlorures d'acide. Leur isolement est assez difficile, car ces composés sont beaucoup plus solubles que les amides A correspondantes.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) méthanamide



Liquide à la température ordinaire.

Dosage N. — Trouvé : 9,75 %. — Théorie : 9,92 %.

Pouvoirs rotatoires :

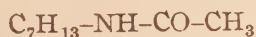
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -3^{\circ}0 & [M]_{546} = -4^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -2^{\circ}6 & [M]_{579} = -3^{\circ}7 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -3^{\circ}4 & [M]_{546} = -4^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -3^{\circ}0 & [M]_{579} = -4^{\circ}2 & \end{array}$$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) éthanamide



Liquide à la température ordinaire.

Dosage N. — Trouvé : 8,85 %. — Théorie : 9,03 %.

Pouvoirs rotatoires :

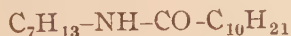
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -3^{\circ}0 & [M]_{546} = -4^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -2^{\circ}6 & [M]_{579} = -4^{\circ}0 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -2^{\circ}4 & [M]_{546} = -3^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = -2^{\circ}2 & [M]_{579} = -3^{\circ}4 & \end{array}$$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) undécanamide



Paillettes nacrées, fusibles à 24°.

Dosage N. — Trouvé : 4,78 %. — Théorie : 4,98 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{ll} [\alpha]_{546} = -1^{\circ}6 & [M]_{546} = -4^{\circ}6 \\ [\alpha]_{579} = -1^{\circ}4 & [M]_{579} = -3^{\circ}9 \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -1^{\circ}4$	$[M]_{546} = -3^{\circ}9$
$[\alpha]_{579} = -1^{\circ}2$	$[M]_{579} = -3^{\circ}4$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) hexadécanamide



Paillettes brillantes, fusibles à 65°5.

Dosage N. — Trouvé : 3,74 %. — Théorie : 3,93 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -4^{\circ}6$	$[M]_{546} = -16^{\circ}1$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -4^{\circ}0$	$[M]_{579} = -14^{\circ}0$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -3^{\circ}8$	$[M]_{546} = -13^{\circ}3$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -3^{\circ}4$	$[M]_{579} = -11^{\circ}9$	

N-(méthyl-3' cyclohexyl) octadécanamide



Paillettes brillantes, fusibles à 50°5.

Dosage N. — Trouvé : 3,54 %. — Théorie : 3,70 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -3^{\circ}2$	$[M]_{546} = -12^{\circ}1$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -2^{\circ}8$	$[M]_{579} = -10^{\circ}6$	

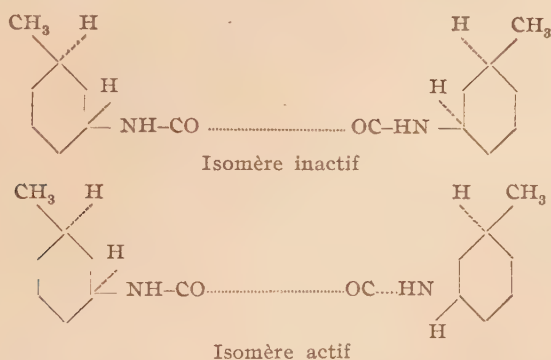
2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -1^{\circ}4$	$[M]_{546} = -5^{\circ}3$
$[\alpha]_{579} = -1^{\circ}2$	$[M]_{579} = -4^{\circ}5$

L'activité optique des amides dérivant du méthyl-3 amino-1 cyclohexane B est beaucoup moins forte que celle des composés A correspondants. Contrairement à ce que l'on peut observer dans la série A, le pouvoir rotatoire est plus élevé en milieu alcoolique qu'en solution benzénique.

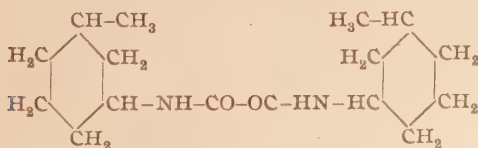
DIAMIDES

Les diamides résultant d'amines optiquement actives et d'un diacide, existent sous plusieurs formes spatiales. En mettant à part les diamides dans lesquelles entrent un reste d'amine *cis* et un reste d'amine *trans*, deux formes demeurent encore possibles. Dans l'une d'elles, les deux restes d'amines sont identiques et la diamide est alors *active* sur le plan de la lumière polarisée; dans l'autre, ils sont symétriques (*d* et *l*) et la diamide est *inactive* par suite d'une symétrie intramoléculaire. Ainsi, par union de deux radicaux méthyl-3 cyclohexyle *cis* actifs, prennent naissance deux diamides, inactive et active, répondant aux structures suivantes :



Seules, les diamides actives seront examinées dans le présent travail; elles ont été obtenues avec facilité à partir du méthyl-3 amino-1 cyclohexane A et des chlorures de diacides acycliques.

NN'-di (méthyl-3' cyclohexyl) éthanediamide



Le chlorure d'oxalyle (1) est versé goutte à goutte dans une solution benzénique d'amine en excès de manière à éviter la for-

(1) STANDINGER. — *Ber., dtisch. chem. Ges.*, 1908, **41**, 3562.

mation de la monoamide. La réaction étant extrêmement violente, le mélange doit être refroidi constamment par de l'eau glacée. La diamide, F. 255°, est isolée par la technique habituelle en prenant soin de multiplier les extractions éthérées en raison de sa très faible solubilité.

Dosage N. — Trouvé : 4,98 %. — Théorie : 5,00 %.

Pouvoirs rotatoires :

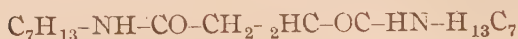
1° solvant : éthanol. — Concentration : 0,33 %.

$[\alpha]_{546} = -90^{\circ}$	$[M]_{546} = -250^{\circ}$
$[\alpha]_{579} = -80^{\circ}$	$[M]_{579} = -220^{\circ}$

2° solvant : benzène. — Concentration : 0,133 %.

$[\alpha]_{546} = -72^{\circ}$	$[M]_{546} = -200^{\circ}$
$[\alpha]_{579} = -63^{\circ}$	$[M]_{579} = -180^{\circ}$

NN'-di (méthyl-3' cyclohexyl) butanediamide



Préparée de la même manière que la précédente à partir du chlorure de succinyle et d'un excès d'amine, cette diamide F. 246° est également très peu soluble.

Dosage N. — Trouvé : 4,37 %. — Théorie : 4,54 %.

Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 0,33 %.

$[\alpha]_{546} = -70^{\circ}$	$[M]_{546} = -220^{\circ}$
$[\alpha]_{579} = -60^{\circ}$	$[M]_{579} = -185^{\circ}$

NN'-di (méthyl-3' cyclohexyl) butènediamide



Cette diamide, obtenue par action du chlorure de fumaryle sur l'amine en excès, présente les mêmes caractères de solubilité que les autres diamides et fond à 220°.

Dosage N. — Trouvé : 4,50 %. — Théorie : 4,57 %.

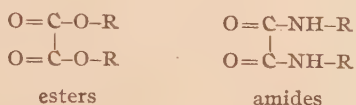
Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 0,33 %.

$[\alpha]_{546} = -60^{\circ}$	$[M]_{546} = -180^{\circ}$
$[\alpha]_{579} = -50^{\circ}$	$[M]_{579} = -150^{\circ}$

Ces diamides sont beaucoup plus actives que les monoamides mais leur pouvoir rotatoire ne peut être déterminé avec précision, étant donné leur très faible solubilité dans tous les solvants.

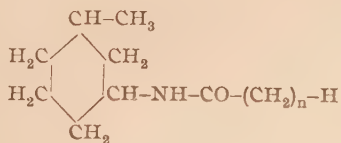
Il est intéressant de noter que des trois diamides préparées, la plus active est celle dérivant de l'acide oxalique. Un fait analogue avait déjà été observé par HILDITCH (1) à propos des esters menthyliques de diacides. L'auteur attribue la très forte activité de l'oxalate de menthyle à la présence des deux doubles liaisons conjuguées (liaisons carbonyles) :



Parmi les dérivés étudiés ici, la butènediamide, possédant trois doubles liaisons conjuguées, présente une isomérisie *cis-trans* qui vient sans doute modifier son pouvoir rotatoire.



Les amides dérivées du méthyl-3 amino-1 cyclohexane et d'acides acycliques forment un groupe très homogène de composés de formule générale :



dont les constantes physiques sont rassemblées dans le tableau suivant :

(1) HILDITCH. — *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 1581.

n	Amides	F.	Solubilité à 26° en grammes % de solvant	
			Éthanol	Benzène
<i>Isomères A</i>				
0	Méthanamide	liquide	Très soluble	Très soluble
1	Éthanamide	122°	»	»
2	Propanamide.....	108°	»	»
3	Butanamide.....	91°5	Extrêmement soluble	Extrêmement soluble
4	Pentanamide	81°	»	»
5	Hexanamide	83°	»	»
6	Heptanamide	72°5	»	»
8	Nonanamide	64°	Très soluble	»
10	Undécanamide ...	84°	16,7	15,8
11	Dodécanamide ...	87°	5,3	2,6
13	Tétradécanamide .	91°5	2,5	1,7
15	Hexadécanamide .	97°5	0,6	0,5
17	Octadécanamide .	91°	1,5	2,1
19	Eicosanamide	69°	1,8	5,1
3	Buténamide	68°5	Extrêmement soluble	Extrêmement soluble
17	Octadécènamide ..	74°	5,6	12
	Éthanediamide ...	255°	0,03	0,14
	Butanediamide ...	246°	0,55	0,16
	Butènediamide ...	220°	0,03	0,05
<i>Isomères B</i>				
0	Méthanamide	liquide	Extrêmement soluble	Extrêmement soluble
1	Éthanamide	»	»	»
10	Undécanamide ..	24°	Très soluble	Très soluble
15	Hexadécanamide .	65°5	»	»
17	Octadécanamide .	50°5	»	»

Dans la série A, le point de fusion diminue de l'éthanamide à la nonanamide, puis augmente jusqu'à l'hexadécanamide pour s'abaisser ensuite.

La solubilité dans l'éthanol et dans le benzène présente des variations comparables, puisque la solubilité croît tout d'abord, diminue ensuite, passe par un minimum pour l'hexadécanamide et augmente enfin pour les homologues supérieurs.

Les activités optiques des amides, en solution alcoolique ou benzénique, à la concentration de 1 %, sont exprimées dans le tableau suivant :

n	Amides	[α] ⁵⁴⁶		[M] ⁵⁴⁶		[α] ⁵⁴⁶
		Éthanol	Benzène	Éthanol	Benzène	[α] ⁵⁷⁹
<i>Isomères A</i>						
0	Méthanamide	- 14°8	- 23°6	- 20°9	- 33°3	1,15
1	Éthanamide	- 51°0	- 51°2	- 79°1	- 79°4	1,15
2	Propanamide	- 50°8	- 49°4	- 85°9	- 83°5	1,14
3	Butanamide	- 44°7	- 45°0	- 81°6	- 82°3	1,14
4	Pentanamide	- 40°0	- 41°0	- 78°8	- 80°8	1,14
5	Hexanamide.....	- 36°8	- 37°4	- 77°6	- 78°9	1,14
6	Heptanamide	- 35°2	- 36°0	- 79°2	- 81°0	1,14
8	Nonanamide.....	- 31°8	- 34°0	- 80°5	- 86°0	1,14
10	Undécanamide	- 27°8	- 29°8	- 78°1	- 83°7	1,14
11	Dodécanamide	- 27°0	- 28°8	- 79°1	- 85°0	1,14
13	Tétradécanamide.....	- 25°2	- 27°2	- 81°4	- 88°0	1,14
15	Hexadécanamide (1) ...	- 24°8	- 27°0	- 87°1	- 94,1	1,15
17	Octadécanamide	- 22°4	- 24°6	- 84°9	- 93°2	1,14
19	Eicosanamide (1)	- 21°2	- 22°8	- 86°3	- 92°8	1,14
3	Buténamide	- 17°5	- 35°5(2)	- 31°7	- 64°2(2)	1,14
17	Octadécènamide	- 21°8	- 23°2	- 82°2	- 87°5	1,15
	Éthanediamide	- 90° (3)	- 72°(4)	- 250°(3)	- 200°(4)	
	Butanediamide (3).....	- 70°		- 220°		
	Butènediamide (3)	- 60°		- 180°		

Isomères B

0	Méthanamide	- 3°0	- 3°4	- 4°2	- 4°8	1,1
1	Éthanamide	- 3°0	- 2°6	- 4°6	- 3°7	1,1
10	Undécanamide	- 1°6	- 1°4	- 4°6	- 3°9	
15	Hexadécanamide	- 4°6	- 3°8	- 16°1	- 13°3	1,1
17	Octadécanamide	- 3°2	- 1°4	- 12°1	- 5°3	1,1

Les variations s'observent encore plus nettement en représentant graphiquement le pouvoir rotatoire moléculaire en fonction du nombre d'atomes de carbone du radical acyclique lié à la fonction amide, comme le montre la courbe ci-jointe.

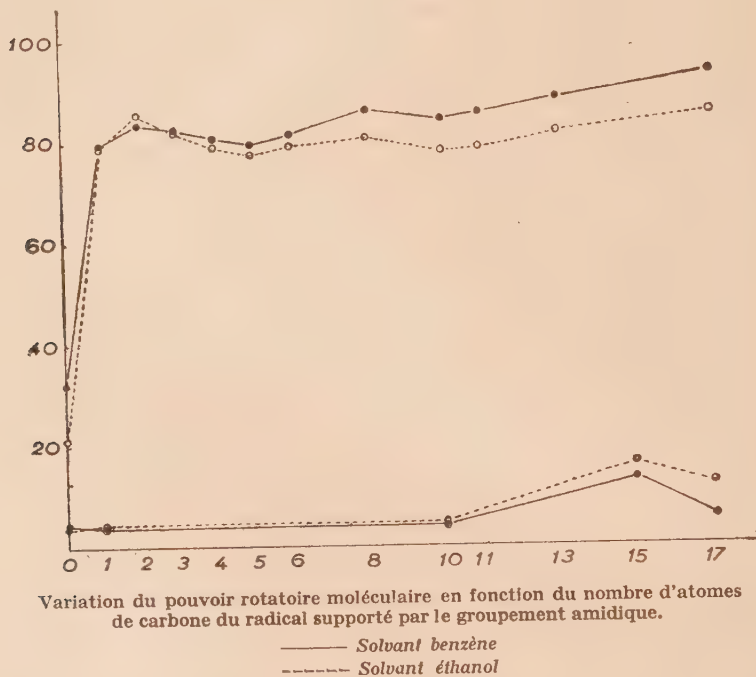
(1) Concentration : 0,50 %.

(2) Concentration : 0,43 %.

(3) Concentration : 0,33 %.

(4) Concentration : 0,133 %.

De l'étude comparative de l'activité optique de ces amides découlent les observations suivantes :

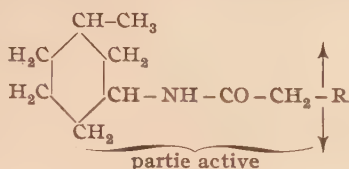


1° Les amides dérivées de l'amine A ont un pouvoir rotatoire beaucoup plus élevé, en valeur absolue, que celui des amides B correspondantes. Les positions respectives dans l'espace du groupement méthyle et de la fonction amide influent donc ici considérablement sur l'activité optique. Les différences constatées entre les deux isomères sont très largement supérieures à celles que l'on observe généralement entre deux composés cyclohexaniques *cis* et *trans* présentant un groupe méthyle et un autre radical fixé en position 3 par rapport à celui-ci : méthyle, éthyle, propyle, hydroxyle, carboxyle, amine. Comme l'activité des amides est généralement beaucoup plus grande que celle des composés précédents, on doit considérer que celle-ci dépend essentiellement à la fois, de la stéréochimie et de la présence du groupement amidique.

2° Le pouvoir moléculaire des amides dérivées de l'un des méthyl-3 amino -1 cyclohexane, à l'exception de celui de la méthanamide,

varie relativement peu lorsque les mesures sont effectuées dans un même solvant et à la même concentration.

Il semble que presque toute l'activité de la molécule soit apportée par une partie active, tandis que le reste de la chaîne acyclique, jouant le rôle de diluant, intervient seulement par sa masse.



Ces résultats, qui dans la série A portent sur des molécules de poids très différents (155 à 407), confirment ceux qui découlent des rares observations antérieurement faites sur un très petit nombre de composés.

Le pouvoir rotatoire dépend de la nature du solvant : en présence de benzène, il est toujours supérieur à celui que l'on observe en milieu alcoolique.

L'interprétation en est aisée, si l'on se souvient, comme il a déjà été dit, que les amides, à l'état dissous, peuvent exister sous plusieurs formes et que ces dernières sont souvent fonction du solvant.

La constance de l'activité optique permet de supposer que l'équilibre entre les différentes formes est le même pour tous les composés d'une même série, à l'exception toutefois du premier terme.

Il est intéressant de signaler ici que, d'après les travaux de Mme RAMART-LUCAS (1), les amides aliphatiques offrent le même spectre d'absorption, sauf la méthanamide qui diffère nettement. De plus, la couleur varie avec le solvant et les anilides n'ont pas le même spectre que les amides N-alcoylés correspondantes. Ces remarques se superposent exactement à ce que nous avons observé pour le pouvoir rotatoire des amides de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique et qui se retrouvera pour les composés amidés des méthyl-3-amino-1 cyclohexanes.

(1) RAMART-LUCAS (Mine) et GRUMEZ. — *Bull. Soc. Chim.*, 1932 (4), 51, 1538.

D'ailleurs, dès 1907, STEWART (1) remarquait qu'il existe souvent une relation étroite entre le spectre d'absorption des composés et leur rotation moléculaire.

Nous devons, de plus, rappeler que, comme l'ont montré DUNSTANT et MUSSEL (2), puis MELDRUM et TURMER (3), les amides aliphatiques, en solution, sont associées dans une grande proportion. Elles suivraient la loi de NERNST-THOMSON selon laquelle l'association d'un corps dissous tend à s'accroître quand la constante diélectrique du solvant est faible, ou inversement; l'association varie avec le solvant et elle est peu importante dans l'alcool. Ce fait est intéressant car de telles association sont certainement une grande influence sur l'activité optique.

3° De l'examen comparatif de deux amides éthyléniques avec les composés saturés correspondants, il apparaît que le pouvoir rotatoire moléculaire ne subit l'influence de la fonction éthénique que lorsque celle-ci est proche de la fonction amide.

Les activités des amides octadécénoïque (élaïdique) et octadécanoïque (stéarique) sont excessivement voisines, tandis que celles des amides buténoïque et butanoïque sont respectivement $[M]_{546} = -31.7$ et $[M]_{546} = -81.7$, en milieu alcoolique. Dans ce dernier cas, il est logique d'admettre que la double liaison modifie profondément l'équilibre entre les formes tautomères.

4° Les diamides dérivées du méthyl-3 amino-1 cyclohexane A présentent une activité encore plus forte que celle des monoamides, mais leur très faible solubilité, ne permettant d'examiner que des solutions très diluées, s'oppose à une étude optique approfondie.

II. — Amides dérivées d'acides cycliques.

Ces amides ont été préparées, comme les précédentes, par combinaison des chlorures d'acides avec les méthyl-3 amino-1 cyclohexanes A et B, suivie d'une séparation des isomères par cristal-

(1) STEWART. — *J. Chem. Soc.*, 1907, **91**, 199.

(2) DUNSTANT et MUSSEL. — *J. Chem. Soc.*, 1908, **93**, 876; 1910, **97**, 1935.

(3) MELDRUM et TURMER. — *J. Chem. Soc.*, 1910, **97**, 1805.

lisation fractionnée. Les composés A sont généralement moins solubles et beaucoup plus actifs que les composés B.

Nous examinerons ces dérivés amidés dans l'ordre suivant :

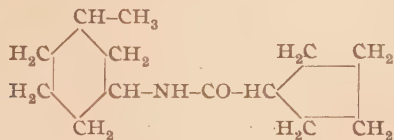
I. — Amides cyclaniques.

II. — Amides aromatiques : 1^o Amides benzéniques.
2^o Amides naphthaléniques.

AMIDES CYCLANQUES

Ces amides dérivent d'acides cyclaniques saturés ou présentant une double liaison intranucléaire ou juxtanucléaire.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) cyclopentylméthanamide



Des poids égaux d'amine et de cyclopentanecarbochlorure sont maintenus en contact pendant quelques heures, et après le traitement habituel, on obtient l'amide avec un rendement de 60 %.

Beaucoup moins soluble dans les solvants organiques que le composé pentanique normal, elle est purifiée par cristallisations successives dans le benzène; on isole ainsi des aiguilles F. 158°5.

Dosage N. — Trouvé : 6,48 %. — Théorie : 6,69 %.

Pouvoirs rotatoires :

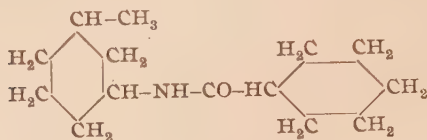
1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -41^{\circ}2$	$[M]_{546} = -86^{\circ}1$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13$
$[\alpha]_{579} = -36^{\circ}4$	$[M]_{579} = -76^{\circ}1$	

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -45^{\circ}6$	$[M]_{546} = -95^{\circ}3$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13$
$[\alpha]_{579} = -40^{\circ}4$	$[M]_{579} = -84^{\circ}4$	

N-(méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexylméthanamide



En opérant de la même manière que pour le dérivé précédent, on obtient, après de nombreuses extractions par l'éther et avec un rendement de 60 %, l'amide cristallisée F. 168°. Le produit brut est soumis à un fractionnement par cristallisations benzéniques; après purification, l'amide se présente en longues aiguilles isolées, fusibles à 192°.

Dosage N. — Trouvé : 6,12 %. — Théorie : 6,27 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

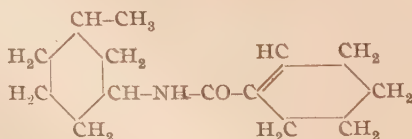
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -37^{\circ}0 & [M]_{546} = -82^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}2 & [M]_{579} = -71^{\circ}8 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -42^{\circ}8 & [M]_{546} = -95^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -37^{\circ}6 & [M]_{579} = -83^{\circ}8 & \end{array}$$

Ce composé peu soluble, cristallisant avec facilité, semble être l'un des meilleurs dérivés caractéristiques de l'amine. Il diffère totalement de la *N*-(méthyl-3' cyclohexyl) heptanamide, extrêmement soluble et d'obtention difficile.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) (cyclohexen-1₁)ylméthanamide



Le chlorure de l'acide cyclohexen-1 carboxylique, préparé à partir de l'acide correspondant, résultant lui-même de l'action du pentachlorure de phosphore sur l'ester méthylique de l'acide

hydroxycyclohexanecarboxylique (1) réagit avec le méthyl-3 amino-1 cyclohexane. On isole, après extractions étherées, avec un rendement de 65 %, l'amide qui se présente sous forme de fins cristaux inclus dans une masse pâteuse. Après passage entre deux plaques poreuses et cristallisations successives dans un mélange d'éther de pétrole (9 parties) et de benzène (1 partie) l'amide se présente en petits cristaux fondant à 111°. Elle est très soluble dans l'acétone, l'alcool et le benzène.

Dosage N. — Trouvé : 6,20 %. — Théorie : 6,33 %.

Pouvoirs rotatoires :

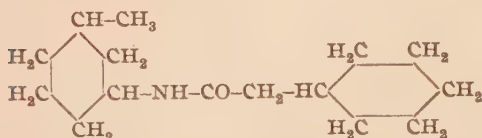
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -24^{\circ}6 & [M]_{546} = -54^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -21^{\circ}4 & [M]_{579} = -47^{\circ}3 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -27^{\circ}4 & [M]_{546} = -60^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -24^{\circ}0 & [M]_{579} = -53^{\circ}0 & \end{array}$$

N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexyléthanamide



En faisant intervenir le chlorure de l'éthylolique cyclohexane sur l'amine placée dans un mélange réfrigérant, la réaction étant très exothermique, on obtient, avec un rendement de 55 %, l'amide cristallisée F. 117°, $[\alpha]_{546} = -30^{\circ}9$; $[\alpha]_{579} = -27^{\circ}0$ (éthanol; concentration = 1 %) et, après purification dans l'alcool à 95°, de fines aiguilles F. 156°.

Dosage N. — Trouvé : 5,75 %. — Théorie : 5,90 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -41^{\circ}0 & [M]_{546} = -97^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -36^{\circ}0 & [M]_{579} = -85^{\circ}3 & \end{array}$$

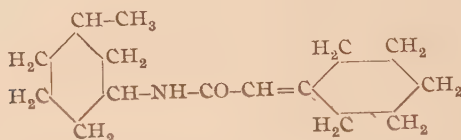
(1) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1939 (5), **6**, 1286.

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -45^{\circ}2$	$[M]_{546} = -107^{\circ}1$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -39^{\circ}6$	$[M]_{579} = -93^{\circ}0$	

En poursuivant la cristallisation, on obtient une fraction F. 138°, $[\alpha]_{546} = -22^{\circ}8$; $[\alpha]_{579} = -20^{\circ}2$ (éthanol; concentration = 1 %).

N-(méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexylidène éthanamide



De la combinaison de l'amide et du chlorure d'acide résulte une masse pâteuse, prenant lentement un aspect cristallin par évaporation dans le vide. Purifiée dans l'éther de pétrole, elle donne avec un rendement de 40 %, des cristaux F. 123°, très solubles.

Dosage N. — Trouvé : 5,83 %. — Théorie : 5,95 %.

Pouvoirs rotatoires :

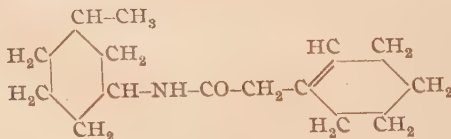
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -36^{\circ}4$	$[M]_{546} = -85^{\circ}5$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -32^{\circ}0$	$[M]_{579} = -75^{\circ}2$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -38^{\circ}2$	$[M]_{546} = -89^{\circ}8$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -33^{\circ}6$	$[M]_{579} = -78^{\circ}9$	

N-(méthyl-3' cyclohexyl) (cyclohexen-2₁)yléthanamide



Cette amide est obtenue, après une réaction assez vive, avec un rendement de 50 %.

Les cristaux, incorporés dans une masse pâteuse, donnent après purification de courtes aiguilles F. 114°. Ce corps est beaucoup plus soluble que le composé saturé correspondant.

Dosage N. — Trouvé : 5,76 %. — Théorie : 5,95 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -35^{\circ}2 & [M]_{546} = -82^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -31^{\circ}0 & [M]_{579} = -72^{\circ}8 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -32^{\circ}1 & [M]_{546} = -75^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -28^{\circ}2 & [M]_{579} = -66^{\circ}2 & \end{array}$$

Les pouvoirs rotatoires des composés cyclaniques sont plus élevés que ceux des corps non saturés. Parmi les amides non saturées, la N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexylidène éthanamide, qui présente une double liaison juxta-nucléaire, est plus active que les dérivés cycléniques.

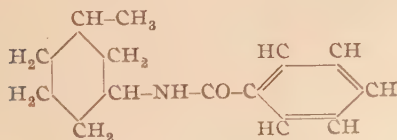
AMIDES AROMATIQUES

Dans ce groupe sont étudiés des composés benzéniques à fonction nucléaire ou extranucléaire, ainsi que des amides dérivées des acides naphthalènegarboxyliques-1 et 2.

AMIDES BENZÉNIQUES

N- (méthyl-3' cyclohexyl) benzènegarboxamide

N- (méthyl-3' cyclohexyl) phénylméthanamide



Cette amide qui a déjà été isolée dans l'action du chlorure de benzoyle sur le méthyl-3 amino-1 cyclohexane, F. 156°, se pré-

sente, après cristallisations benzéniques, sous forme de fines aiguilles fondant à 160° (1, 2).

Dosage N. — Trouvé : 6,36 %. — Théorie : 6,45 %.

Pouvoirs rotatoires :

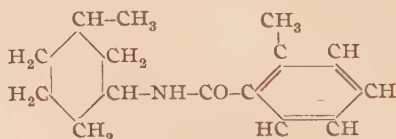
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -25^{\circ}2 & [M]_{546} = -54^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -22^{\circ}0 & [M]_{579} = -47^{\circ}7 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -31^{\circ}8 & [M]_{546} = -68^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -27^{\circ}8 & [M]_{579} = -60^{\circ}3 & \end{array}$$

N- (méthyl -3' cyclohexyl) méthyl -2 benzèncarbonamide



L'action du chlorure de méthyl-2 benzoyl sur l'amine, très vive, donne avec un rendement de 65 %, un produit très stable, F. 150°, peu soluble dans l'éther.

La purification dans le benzène conduit à de fines aiguilles, F. 162°.

Dosage N. — Trouvé : 5,92 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -26^{\circ}4 & [M]_{546} = -61^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}6 & [M]_{579} = -54^{\circ}4 & \end{array}$$

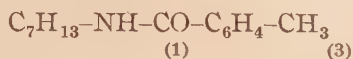
2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -33^{\circ}20 & [M]_{546} = -76^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -29^{\circ}20 & [M]_{579} = -67^{\circ}6 & \end{array}$$

(1) GUTT. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1907, **40**, 2063.

(2) MOUSSERON et GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1940 (5), **7**, 59.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) méthyl -3 benzèncarbonamide



Cette amide, obtenue exactement comme la précédente, présente les mêmes caractères de solubilité. Le produit impur, F. 138°, donne, après purification par le benzène, des cristaux F. 145°, avec un rendement de 60 %.

Dosage N. — Trouvé : 5,95 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

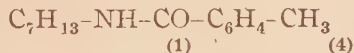
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -30^{\circ}6 & [M]_{546} = -70^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -26^{\circ}6 & [M]_{579} = -61^{\circ}4 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -39^{\circ}0 & [M]_{546} = -87^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -34^{\circ}0 & [M]_{579} = -78^{\circ}3 & \end{array}$$

N- (méthyl -3' cyclohexyl) méthyl -4 benzèncarbonamide



Le chlorure de méthyl -4 benzoyl réagit très vivement sur l'amine et donne l'amide cristallisée F. 169°, avec un rendement de 60 %. Cette amide, qui est très peu soluble dans l'éther, est purifiée par cristallisations benzéniques successives et conduit à de fines aiguilles fusibles à 172°.

Dosage N. — Trouvé : 5,87 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -22^{\circ}6 & [M]_{546} = -52^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -19^{\circ}8 & [M]_{579} = -45^{\circ}7 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -26^{\circ}8 & [M]_{546} = -61^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}4 & [M]_{579} = -54^{\circ}0 & \end{array}$$

En poursuivant le fractionnement dans le benzène, on obtient une masse pâteuse qui, après essorage sur plaque poreuse et cristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole,

fond à 95° et dont l'activité optique est : $[\alpha]_{546} = -18^{\circ}0$;
 $[\alpha]_{579} = -15^{\circ}7$; (éthanol; c. = 1 %).

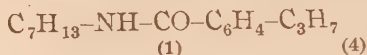
Il est intéressant de comparer entre eux les trois isomères de la N-(méthyl-3' cyclohexyl) méthylbenzèncarbonamide et de rapprocher nos résultats de ceux obtenus par FRANKLAND et BARROW (1) pour les dérivés amidés résultant de l'action des chlorures d'*ortho*, de *méta* et de *para*tolyle sur la bornylamine :

	N-(méthyl-3' cyclohexyl) méthylbenzamides (éthanol; c. = 1 %)	N-(bornyl) méthylbenzamides (éthanol; c. = 10%)
	$[M]_{579}$	$[M]_{589}$
<i>ortho</i>	- 54°4	- 51°60
<i>méta</i>	- 61°4	- 60°70
<i>para</i>	- 45°7	- 39°40

La position du radical méthyle dans le noyau benzénique influe considérablement, sur le pouvoir rotatoire moléculaire.

Les dérivés *métaméthylés* sont les plus actifs, tandis que la déviation est plus faible pour les isomères *ortho* et *paraméthylés*.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) isopropyl-4 benzèncarbonamide



Le chlorure de l'acide cuminique réagissant très vivement sur l'amine, celle-ci doit être diluée au moyen du benzène et le mélange est refroidi à 0°. Après évaporation de l'éther, l'amide cristallise par concentration de la liqueur benzénique résiduelle. Une purification dans ce solvant conduit au composé pur F. 205°.

Dosage N. — Trouvé : 5,15 %. — Théorie : 5,40 %.

Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 0,17 %. (2)

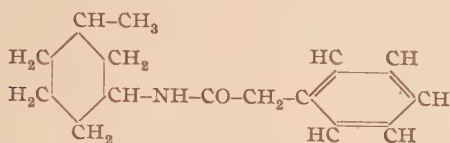
$[\alpha]_{546} = -21^{\circ}6$	$[M]_{546} = -55^{\circ}9$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -19^{\circ}2$	$[M]_{579} = -49^{\circ}7$	

(1) FRANKLAND et BARROW, — *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 2026.

(2) La faible solubilité de cette amide ne permet pas de déterminer le pouvoir rotatoire en solution à 1 %.

Le pouvoir rotatoire de cette amide est très voisin de celui de la N- (méthyl -3' cyclohexyl) méthyl -4 benzèncarbonamide.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) phényléthanamide



L'action du chlorure d'acide sur l'amide est très modérée; elle conduit à l'obtention d'un produit pâteux (rendement : 65 %) qui, après élimination de la partie sirupeuse, par essorage et cristallisations benzéniques, se présente sous forme de courtes aiguilles fondant à 129°5.

Dosage N. — Trouvé : 5,82 %. — Théorie : 6,06 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

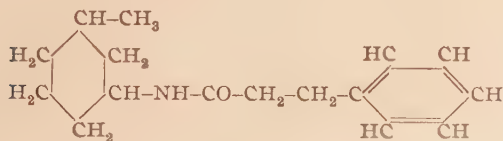
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -37^{\circ}2 & [M]_{546} = -85^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}4 & [M]_{579} = -74^{\circ}8 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -23^{\circ}2 & [M]_{546} = -53^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -20^{\circ}2 & [M]_{579} = -46^{\circ}6 & \end{array}$$

Cette amide, ainsi que la cyclohexényléthanamide, se différencie des autres composés par une exaltation du pouvoir rotatoire en milieu alcoolique.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) phényl -3 propanamide



Préparée comme son homologue inférieur, cette amide prend naissance dans une réaction plus vive, mais est moins stable en présence de soude (rendement : 40 %). La masse pâteuse, résul-

tant de l'évaporation de l'éther, très soluble dans le benzène, est purifiée par un mélange: éther de pétrole (4 parties) et benzène (1 partie). L'amide forme de petits cristaux quadratiques fondant à 106°.

Dosage N. — Trouvé: 5,57 %. — Théorie: 5,71 %.

Pouvoirs rotatoires :

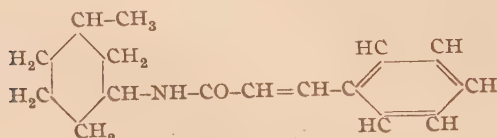
1° solvant: éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -26^{\circ}6 & [M]_{546} = -55^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}4 & [M]_{579} = -57^{\circ}3 & \end{array}$$

2° solvant: benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -30^{\circ}5 & [M]_{546} = -75^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13 \\ [\alpha]_{579} = -27^{\circ}0 & [M]_{579} = -66^{\circ}1 & \end{array}$$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) phényl-3 propen-2 amide



Cette amide, obtenue avec un rendement de 35 % environ, est très soluble dans les solvants organiques et insoluble dans l'éther de pétrole. Dans l'alcool à 85°, elle cristallise en aiguilles F. 114°.

Dosage N. — Trouvé: 5,60 %. — Théorie: 5,76 %.

Pouvoirs rotatoires :

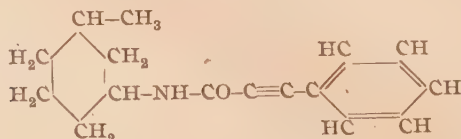
1° solvant: éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -30^{\circ}6 & [M]_{546} = -74^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -26^{\circ}5 & [M]_{579} = -64^{\circ}4 & \end{array}$$

2° solvant: benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -36^{\circ}8 & [M]_{546} = -89^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}0 & [M]_{579} = -77^{\circ}7 & \end{array}$$

N-(méthyl-3' cyclohexyl) phényl-3 propyn-2 amide



L'union de l'amide et du chlorure d'acide est peu vive. L'amide, assez instable en milieu alcalin, est obtenue avec un rendement

de 35 %. Très soluble dans tous les solvants, elle reste sous une forme pâteuse et ne cristallise qu'après un long séjour dans le vide. Le produit obtenu est purifié par essorage sur plaque poreuse et traitement par l'éther de pétrole. On obtient ainsi de fines aiguilles F. 118°.

Dosage N. — Trouvé : 5,70 %. — Théorie : 5,78 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -21^{\circ}4 & [M]_{546} = -51^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -18^{\circ}6 & [M]_{579} = -45^{\circ}4 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

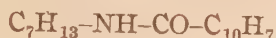
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -25^{\circ}0 & [M]_{546} = -60^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -22^{\circ}0 & [M]_{579} = -53^{\circ}0 & \end{array}$$

AMIDES NAPHTALÉNIQUES

Les amides du méthyl-3 amino-1 cyclohexane dérivent soit de l'acide naphthalénecarboxylique-1, soit de son isomère 2. Toutes deux sont obtenues en mettant en contact de l'amine un excès de chlorure d'acide. On isole, avec un rendement de 65 %, l'amide cristallisée en fines aiguilles cotonneuses et brillantes.

Dans les deux cas, une cristallisation fractionnée permet de séparer les deux isomères *cis* et *trans*.

N-(méthyl-3' cyclohexyl) naphthalénecarbonamides-1



L'amide brute, fondant à 170°, est soumise à un fractionnement dans le benzène, qui donne rapidement le composé F. 190°5, tandis qu'en queue de cristallisation, on isole l'autre isomère F. 134°. La séparation est extrêmement aisée en raison de la grande différence de solubilité de ces deux composés :

Solubilité en grammes pour 100 cc de solvant à 26°.

	Benzène	Éthanol
Isomère F. 190°5	1,6	1,0
Isomère F. 134°	10,5	10,3

Isomère F. 190°5 :

Dosage N. — Trouvé : 5,11 %. — Théorie : 5,24 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -26^{\circ}6 & [M]_{546} = -71^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}2 & [M]_{579} = -61^{\circ}9 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -28^{\circ}0 & [M]_{546} = -74^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -24^{\circ}4 & [M]_{579} = -65^{\circ}1 & \end{array}$$

Isomère F. 134° :

Dosage N. — Trouvé : 5,05 %. — Théorie : 5,24 %.

Pouvoirs rotatoires :

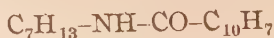
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -12^{\circ}6 & [M]_{546} = -33^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -11^{\circ}0 & [M]_{579} = -29^{\circ}4 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -16^{\circ}0 & [M]_{546} = -42^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -14^{\circ}0 & [M]_{579} = -37^{\circ}4 & \end{array}$$

N- (méthyl -3' cyclohexyl) naphthalènegcarbonamides -2



Le produit résultant de l'union de la base avec le naphthalène-carbochlorure -2, F. 165°, est scindé en ses deux constituants par cristallisations dans le benzène. On isole ainsi l'isomère F. 173°, le moins soluble, puis, après concentration du solvant, le second isomère F. 118°. Comme dans le cas précédent, les deux composés se séparent avec grande facilité par suite de leurs solubilités différentes :

Solubilité en grammes pour 100 cc de solvant à 26°

	Benzène	Éthanol
Isomère F. 173°	0,5	1,7
Isomère F. 118°	12,0	13,4

Isomère F. 173° :

Dosage N. — Trouvé : 5,18 %. — Théorie : 5,24 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -11^{\circ}6 & [M]_{546} = -31^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -10^{\circ}2 & [M]_{579} = -27^{\circ}2 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 0,50 % (1).

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -20^{\circ}0 & [M]_{546} = -53^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -17^{\circ}6 & [M]_{579} = -47^{\circ}0 & \end{array}$$

Isomère F. 118° :

Dosage N. — Trouvé : 5,20 %. — Théorie : 5,24 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -21^{\circ}0 & [M]_{546} = -56^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -18^{\circ}4 & [M]_{579} = -49^{\circ}1 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -29^{\circ}6 & [M]_{546} = -79^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -26^{\circ}0 & [M]_{579} = -69^{\circ}4 & \end{array}$$

La plus active des naphthalénecarbonamides -1 est également la moins soluble, tandis que pour les naphthalénecarbonamides -2 le composé présentant le plus fort pouvoir rotatoire est plus soluble que son isomère.

En utilisant simultanément ces différences de solubilité, on peut ainsi séparer très aisément les deux amines A et B avec un excellent rendement.

*
* *

La solubilité des composés cyclaniques et benzéniques varie en sens inverse du poids moléculaire; elle augmente lorsque la fonction s'éloigne du cycle et il en est de même lors de l'introduction d'une double liaison dans la chaînon intermédiaire ou dans le noyau cyclanique.

Dans ce groupe d'amides, comme dans celui des dérivés acycliques, le point de fusion est d'autant plus élevé que la solubilité

(1) La faible solubilité de cette amide dans le benzène ne permet pas de déterminer le pouvoir rotatoire en solution à 1 %.

est plus faible. Les composés présentant une chaîne hydrocarbonée séparant la fonction du cycle et ceux qui possèdent une double liaison extra, juxta ou intranucléaire, ont un point de fusion inférieur à celui des autres amides.

Tandis que les amides dérivant du méthyl-3 amino-1 cyclohexane et d'acides acycliques forment un groupe très homogène, celles préparées à partir d'acides cycliques présentent des différences assez marquées dans leurs constantes physiques.

Dans le tableau suivant, les points de fusion des amides actives seront comparés à ceux des amides non substituées correspondantes :

Amides	F.	Amides non substituées	Solubilité à 26° en grammes % de solvant	
		F.	Éthanol	Benzène
Cyclopentylméthanamide ...	158°5	149°	13,9	3,7
Cyclohexylméthanamide ...	192°	185°-186°	5,6	1,0
(Cyclohexen -1 ₁) ylméthana- mide	111°	37°- 38°	41,0	29,1
Cyclohexyléthanamide	156°	171°-172°	10,3	1,6
Cyclohexylidène-éthanamide (Cyclohexen -2 ₁) yléthana- mide	123°		très soluble	très soluble
Benzènegcarbonamide	114°		21,8	14,2
Méthyl -2 - benzènegcarbo- namide	160°	130°	7,9	2,2
Méthyl -3- benzènegcarbona- mide	162°	143°	3,8	1,2
Méthyl -4 -benzènegcarbona- mide	145°	97°	5,3	2,1
Isopropyl -4 -benzènegcarbo- namide	172°	155°	3,2	1,4
Phényléthanamide	205°	155°-160°	0,2	0,6
Phényl -3-propanamide ...	129°5	157°	11,9	5,1
Phényl -3-propen -2 amide	106°	105°	58,0	très soluble
Phényl -3 propyn -2 amide	114°	148°	60,0	40,0
	118°	106°	très soluble	très soluble
Naphtalènegcarbonamides-1:				
Isomère I	190°5	202°	1,0	1,6
Isomère II	134°		10,3	10,5
Naphtalènegcarbonamides-2 :				
Isomère II	173°	192°-195°	1,7	0,6
Isomère I	118°		13,4	12,0

Les constantes optiques de ces amides actives, déterminées sur des solutions alcooliques ou benzéniques, à la concentration de 1 %, sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Amides	[α] ₅₄₆		[M] ₅₄₆		[α] ₅₄₆
	Éthanol	Benzène	Éthanol	Benzène	[α] ₅₇₀
Cyclopentylméthanamide ..	- 41°2	- 45°6	- 86°1	- 95°3	1,13
Cyclohexylméthanamide...	- 37°0	- 42°8	- 82°5	- 95°3	1,14
(Cyclohexen -1 ₁)ylméthana-					
mide	- 24°6	- 27°4	- 54°4	- 60°5	1,15
Cyclohexyléthanamide	- 41°0	- 45°2	- 97°2	- 107°1	1,14
Cyclohexylidène-éthanami-					
de	- 36°4	- 38°2	- 85°5	- 89°8	1,14
(Cyclohexen -2 ₁) yléthana-					
mide	- 35°2	- 32°1	- 82°8	- 75°4	1,14
Benzènegcarbonamide	- 25°2	- 31°8	- 54°7	- 68°9	1,14
Méthyl -2 benzènegcarbona-					
mide	- 26°4	- 33°2	- 61°0	- 76°7	1,14
Méthyl -3 benzènegcarbona-					
mide	- 30°6	- 39°0	- 70°7	- 87°3	1,15
Méthyl -4 benzènegcarbona-					
mide	- 22°6	- 26°8	- 52°2	- 61°9	1,14
Isopropyl -4 benzènegcarbon-					
namide (1)	- 21°6		- 55°9		1,1
Phényléthanamide	- 37°2	- 23°2	- 85°9	- 53°6	1,15
Phényl -3 propanamide ...	- 26°6	- 30°6	- 65°2	- 75°0	1,14
Phényl -3 propen -2 amide	- 30°6	- 36°8	- 74°3	- 89°4	1,15
Phényl -3 propyn -2 amide	- 21°4	- 25°0	- 51°6	- 60°3	1,15
Naphtalènegcarbonamides -1 :					
Isomère F. 190°5	- 26°6	- 28°0	- 71°0	- 74°7	1,15
Isomère F. 134°	- 12°6	- 33°6	- 33°6	- 42°7	1,14
Naphtalènegcarbonamides -2 :					
Isomère F. 173°	- 11°6	- 20°0 (2)	- 31°0	- 53°4 (2)	1,14
Isomère F. 118°	- 21°0	- 29°6	- 56°1	- 79°0	1,14

L'examen comparatif de ces chiffres conduit aux remarques suivantes :

1° Le pouvoir rotatoire moléculaire des composés cyclaniques saturés est supérieur à celui des amides acycliques (cyclopentylméthanamide et hexanamide; cyclohexylméthanamide et heptana-

(1) Concentration : 0,166 %.

(2) Concentration : 0,50 %.

nide); la cyclisation de la chaîne linéaire s'accompagne donc d'une nette exaltation de l'activité optique.

2° La présence entre le cycle et la fonction amide d'un groupement méthylénique exalte fortement le pouvoir rotatoire (cyclohexylméthanamide et cyclohexyléthananamide, benzèncarbonamide et phényléthanamide). Un second groupement méthylénique semble alors entraîner un abaissement de l'activité optique.

3° La présence d'une double liaison dans le cycle diminue considérablement le pouvoir rotatoire. Cette variation est particulièrement importante lorsque l'on passe de la cyclohexylméthanamide à la (cyclohexen-1₁) ylméthanamide; on la retrouve également lors du passage de la cyclohexyléthananamide à la (cyclohexen-2₁) yléthananamide.

4° Le passage du noyau cyclohexénique au noyau benzénique par l'introduction de deux nouvelles doubles liaisons cycliques n'entraîne que de très faibles variations de l'activité optique. Ainsi, en solution dans l'éthanol, la cyclohexylméthanamide et la benzèncarbonamide ont respectivement les pouvoirs rotatoires moléculaires suivants : $[M]_{546} = -54^{\circ}4$ et $-54^{\circ}7$; la (cyclohexen-2₁) yléthananamide et la phényléthanamide ont pour constantes : $[M]_{546} = -82^{\circ}8$ et $-85^{\circ}9$.

5° L'introduction d'une double liaison juxta-nucléaire diminue sensiblement l'activité optique, tandis que dans le cas de l'amide cinnamique (isomère trans) la double liaison extranucléaire détermine une légère exaltation. Une triple liaison présente un effet inverse.

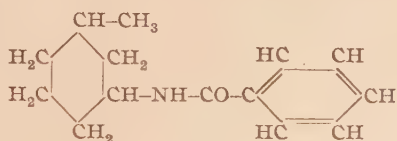
6° L'introduction de radicaux méthyle dans le cycle benzénique en *ortho*, *méta* et *para* s'accompagne de variations d'activité comparables à celles qui ont déjà été observées dans le cas d'amides de la bornylamine.

7° Les quatre amides naphthaléniques dérivant des acides 1 et 2. et des deux amines A et B présentent entre elles des différences notables; pour le premier de ces acides le composé le plus actif est le moins soluble, tandis que pour le second, le phénomène inverse est observé.

Comme nous l'avons précisé au début de cette deuxième partie de notre travail les amides peuvent exister sous différentes formes à l'état dissous, à savoir principalement, les formes amide vraie, imino-alcool et amino-alcool, un équilibre existant entre ces formes.

Il paraît intéressant de signaler que certains composés examinés dans ce chapitre ne peuvent se présenter sous cette troisième forme, par exemple, les dérivés benzéniques et naphthaléniques.

Nous savons, en effet, qu'une condition indispensable à l'existence de la forme amino-alcool est la mobilité d'un atome d'hydrogène porté par le carbone voisin du groupement carbonyle. Or dans la N- (méthyl-3'cyclohexyl) benzénecarbonamide, par exemple,

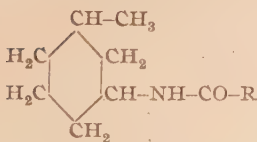


le fait est impossible.

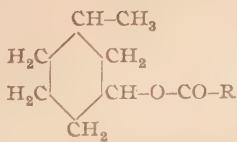
Les amides de ce groupe étant très actives, il est permis de penser que l'exaltation du pouvoir rotatoire serait due, tout au moins en partie, à la prédominance, pour de tels composés, de l'une des autres formes tautomères.

Étude comparative de quelques esters actifs.

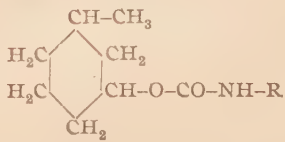
Afin de nous rendre compte de l'influence sur l'activité optique du voisinage de l'atome d'azote avec le groupement carbonyle dans la fonction $-NH-CO-$, nous avons pensé à remplacer cet élément par un atome d'oxygène. Cela nous a mené à préparer quelques esters du méthyl-3 cyclohexanol B (présupposé trans) actif.



I



II

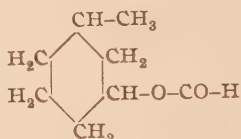


III

Les amides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes, examinées précédemment, répondent à la formule I, tandis que les esters sont représentés par la formule II.

De plus, nous avons étudié la phénylurétthane de ce même alcool actif, sa constitution (formule III) le rapprochant beaucoup des autres dérivés.

Méthanoate de méthyl-3 cyclohexyle



L'ester est préparé, selon la technique de SENDERENS et ABOULENC (1), en faisant réagir à la température ordinaire une molécule de méthyl-3 cyclohexanol B actif sur deux molécules d'acide formique pur, en présence de 4 % du volume total d'acide sulfurique. La réaction est immédiate, il se forme très peu de méthyl-3 cyclohexène et l'ester est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite :

$E_b_{760} = 171^{\circ}5$; $d_{25} = 0,960$; $n_D^{25} = 1,4420$; $[\alpha]_{546} = -26^{\circ}82$; $[\alpha]_{579} = -22^{\circ}35$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,20$. R. M. trouvée = 39,00 (calculée = 38,60).

Pouvoirs rotatoires en solution :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -32^{\circ}8 & [M]_{546} = -46^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,19 \\ [\alpha]_{579} = -27^{\circ}6 & [M]_{579} = -39^{\circ}2 & \end{array}$$

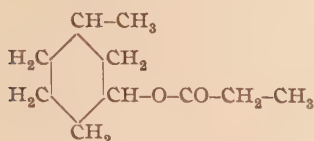
2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -30^{\circ}0 & [M]_{546} = -42^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,20 \\ [\alpha]_{579} = -25^{\circ}0 & [M]_{579} = -35^{\circ}5 & \end{array}$$

L'activité optique des deux acides méthyl-3 cyclohexanecarboxylique A, $[M]_{546} = -2^{\circ}61$ et B, $[M]_{546} = +2^{\circ}56$, isomères de l'ester précédent et ne différant que par la position d'un atome d'oxygène, est beaucoup moins importante.

(1) SENDERENS et ABOULENC. — *Ann. Chim.*, 1922, **18**, 176. (Le dérivé inactif a été préparé par ces auteurs).

Propanoate de méthyl-3 cyclohexyle



Cet ester est obtenu, selon la même technique que le méthanoate de méthyl-3 cyclohexyle, par action du méthyl-3 cyclohexanol B sur l'acide propionique. Il est, dans le cas présent, nécessaire de chauffer le mélange pendant une heure vers 110°. L'ester, purifié, présente les constantes suivantes :

$E_b_{760} = 195^\circ$, $d_{25} = 0,937$; $n_D^{25} = 1,4378$; $[\alpha]_{546} = -26,34$; $[\alpha]_{579} = -22,73$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,16$; R. M. trouvée = 47,60 (calculée = 47,83).

Pouvoirs rotatoires en solution :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

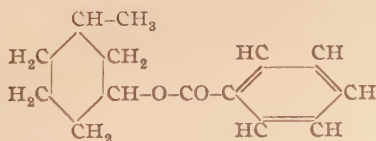
$[\alpha]_{546} = -29,0$	$[M]_{546} = -49,3$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,16$
$[\alpha]_{579} = -25,0$	$[M]_{579} = -42,5$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -29,8$	$[M]_{546} = -50,7$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,17$
$[\alpha]_{579} = -25,4$	$[M]_{579} = -43,2$	

Le dérivé *inactif* avait déjà été obtenu par SENDERENS et ABOULENC (1).

Benzoate de méthyl-3 cyclohexyle



Cet ester est préparé par action du chlorure de benzoyle, en excès, sur le méthyl-3 cyclohexanol B actif en présence de pyridine et chauffage pendant une heure au bain-marie, selon le procédé indiqué par BRUNEL, pour des esters du cyclohexanol (2).

(1) SENDERENS et ABOULENC. — *C. R.*, 1912, **155**, 1013.

(2) BRUNEL. — *Bull. Soc. chim.*, 1905, **33**, 271.

Après élimination de la pyridine et de l'excès de chlorure d'acide, des cristallisations successives dans le benzène donnent de longs prismes F. 61°, très solubles dans tous les solvants usuels, insolubles dans l'eau.

Pouvoirs rotatoires :

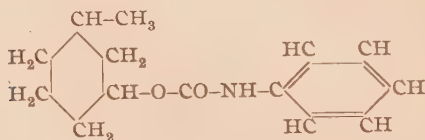
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -11^{\circ}4$	$[M]_{546} = -24^{\circ}8$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -10^{\circ}2$	$[M]_{579} = -22^{\circ}2$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -14^{\circ}0$	$[M]_{546} = -30^{\circ}5$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$
$[\alpha]_{579} = -12^{\circ}6$	$[M]_{579} = -27^{\circ}5$	

N-phénylcarbamate de méthyl-3 cyclohexyle



GODCHOT et Mlle CAUQUIL avaient déjà obtenu ce composé, [F. 117°, $[\alpha]_D = -23^{\circ}55$; (éthanol; c. = 3,216 %)] (1).

Pour préparer ce dérivé, le méthyl-3 cyclohexanol B actif (1) est mis en contact avec un léger excès d'isocyanate de phényle et le mélange est chauffé une heure au bain-marie sous réfrigérant ascendant; on laisse ensuite douze heures à la température ordinaire. Après extraction et purification par fractionnement dans l'alcool, on obtient des cristaux fondant à 119°.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$[\alpha]_{546} = -26^{\circ}4$	$[M]_{546} = -61^{\circ}5$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13$
$[\alpha]_{579} = -23^{\circ}4$	$[M]_{579} = -54^{\circ}5$	

2° solvant : benzène. — Concentration = 0,50 %.

$[\alpha]_{546} = -28^{\circ}0$	$[M]_{546} = -64^{\circ}2$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14$
$[\alpha]_{579} = -24^{\circ}4$	$[M]_{579} = -56^{\circ}8$	

(1) GODCHOT et CAUQUIL (Mlle). — C. R., 1934, 198, 664.

Il est à regretter que le nombre des dérivés préparés soit si restreint. Ce n'est en somme qu'une ébauche permettant toutefois de tirer quelques conclusions intéressantes.

Il semble, en effet, que nous pouvons faire un parallèle entre l'activité optique et la position du groupement carbonyle, par rapport à l'atome de carbone 1 du noyau méthyl-3 cyclohexanique.

Quand le groupement carbonyle est directement rattaché au carbone asymétrique le pouvoir rotatoire des composés examinés est peu élevé. Il en est ainsi des esters et des amides dérivées des acides méthyl-3 cyclohexanecarboxyliques et des cétones méthyl-cyclohexaniques.

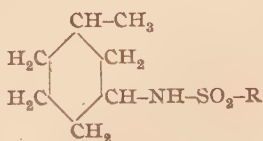
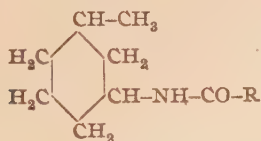
Par contre, l'introduction d'un atome d'oxygène ou d'azote entre le groupement carbonyle et le carbone 1, amène une grande exaltation de l'activité. C'est le cas des amides des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes, des esters et de la phényluréthane du méthyl-3 cyclohexanol. Un groupement méthylène n'aurait pas le même effet.

CHAPITRE TROISIÈME

AMIDES SULFONIQUES

De manière à mettre en parallèle les propriétés optiques des sulfonamides avec celles des amides carboniques, nous avons comparé l'activité de molécules presque identiques, ne se différenciant seulement que par le remplacement du groupement -NH-CO- par $\text{-NH-SO}_2\text{-}$.

Les sulfonamides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes actifs, dont la configuration spatiale se superpose à celle des amides précédemment étudiées semblent devoir être désignées pour cette étude :

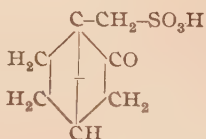


Cependant, en raison de la très grande solubilité des sulfonamides, seuls ont été préparés les composés à noyau aromatique pour lesquels une séparation des stéréoisomères est aisément réalisable.

Ces amides, dans lesquelles le groupement est lié à l'atome de carbone asymétrique par l'azote, étant extrêmement actives, il parut intéressant de suivre la modification du pouvoir rotatoire en renversant le groupement fonctionnel, uni cette fois par l'atome de soufre au carbone asymétrique nucléaire. Les amides substituées des acides méthyl-3 cyclohexanesulfoniques semblaient être désignées pour une telle étude, mais ces acides, d'abord connus sous forme d'un mélange de leurs sels de baryum, préparé par fixation très lente du sulfite acide d'ammonium sur le méthyl-4 cyclohexène actif (1), ne s'obtiennent que difficilement par

(1) BOUSQUET. — *Thèse Univ.* (Pharmacie), Montpellier, 1942, p. 66.

action de l'anhydride sulfureux sur les magnésiens des méthyl-3 chlorocyclohexanes actifs, suivie d'une oxydation permanganique (1). Par contre, un autre acide cyclanique actif : l'acide camphresulfonique -10, qui a été l'objet de nombreux travaux, en particulier de la part de REYCHLER (2) est d'obtention relativement simple. Il présente, de plus, l'avantage considérable de n'exister que sous ses deux formes isomères actives *d* et *l*, malgré la présence dans sa molécule de deux carbones asymétriques, lesquels ne sont pas indépendants l'un de l'autre. Ainsi la sulfonation du camphre naturel ne conduit qu'à un seul acide camphresulfonique -10 :



Or, les dérivés N- alcoylés de la camphresulfonamide -10 n'ont jamais été signalés, les substances résultant de l'anhydrisation des sels d'amines primaires de l'acide étant non des sulfonamides, mais des cétimines ainsi que SCHREIBER et SCHRINER l'ont établi (3), les amines secondaires et tertiaires ne donnant pas lieu à un tel phénomène (4). Cette fixation anormale rappelle d'ailleurs la très facile formation de la phénylhydrazone de l'acide par REYCHLER (2).

Toutefois, par réduction des cétimines, SCHREIBER et SCHRINER ont obtenu les amines correspondantes *cis* et *trans*, lesquelles, par anhydrisation, conduisent à de véritables sulfonamides N- substituées mais intramoléculaires que les auteurs désignent sous le nom de « sultams ». Ainsi sont décrites les amides dérivées de l'acide N- (phénylamino) -2 camphresulfonique -10 ou « N- phénysultam » (5) et celle de l'acide N- (méthylamino) -2 camphre-

(1) MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.*, 1943, **10**, 422.

(2) REYCHLER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1898, (3), **19**, 120.

(3) SCHREIBER et SCHRINER. — *J. amer. chem. Soc.*, 1935, **57**, 1306.

(4) SCHREIBER et SCHRINER. — *J. amer. chem. Soc.*, 1935, **57**, 1445.

(5) SCHREIBER et SCHRINER. — *J. amer. chem. Soc.*, 1935, **57**, 1896.

sulfonique -10 ou «N-méthylsultam» (1). Il s'agit donc ici d'amides sulfoniques d'un type très particulier.

Nos recherches, intéressant les deux groupes de sulfonamides, seront exposées dans l'ordre suivant :

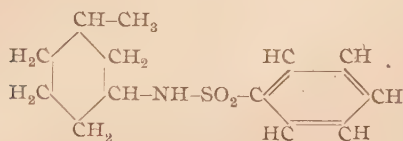
I. Sulfonamides dérivées des méthyl -3 amino -1 cyclohexanes actifs.

II. Sulfonamides dérivées de l'acide camphresulfonique -10 actif.

I. — Sulfonamides dérivées des méthyl -3 amino -1 cyclohexanes actifs.

Nous examinerons ici des composés appartenant à la série aromatique : ce sont les benzènesulfonamides, *paratoluènesulfonamides* et *naphthalènesulfonamides* -2.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) benzènesulfonamides



Ces amides sont préparées en versant lentement trois parties de benzènesulfochlorure dans une partie d'amine. Après quelques minutes de contact, on élimine l'excès de chlorure d'acide par un traitement alcalin. On obtient ainsi, avec un rendement de 65 %, un résidu cristallin extrêmement soluble dans l'éther.

Par cristallisations successives dans un mélange d'éther de pétrole (4 parties) et de benzène (1 partie), on isole de très jolis cristaux parallépipédiques, brillants, fusibles à 98°.

(1) SCHRINER, SHOTTON ET SUTHERLAND. — *J. amer. chem. Soc.*, 1938, 60, 2794.

Dosage N. — Trouvé : 5,40 %. — Théorie : 5,53 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 4,16 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -32^{\circ}7 & [M]_{546} = -82^{\circ}7 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -28^{\circ}7 & [M]_{579} = -72^{\circ}6 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -31^{\circ}6 & [M]_{546} = -79^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -27^{\circ}6 & [M]_{579} = -63^{\circ}8 & \end{array}$$

En poursuivant le fractionnement on sépare l'autre isomère, F. 92°, cristallisé en très petites aiguilles associées en rosaces.

Dosage N. — Trouvé : 5,35 %. — Théorie : 5,53 %.

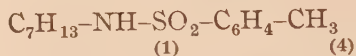
Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 4,16 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -16^{\circ}6 & [M]_{546} = -42^{\circ}0 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -14^{\circ}5 & [M]_{579} = -36^{\circ}7 & \end{array}$$

Le pouvoir rotatoire de l'isomère le plus actif est beaucoup plus élevé que celui de la benzamide qui lui correspond, $[M]_{546} = -54^{\circ}7$ (éthanol; concentration = 1 %).

N-(méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-4 benzènesulfonamides



Ces amides, que nous avons obtenues avec un rendement de 60 % par la méthode précédemment indiquée, sont des composés extrêmement solubles dans tous les solvants organiques à l'exception de l'éther de pétrole dans lequel cependant la solubilité n'est pas négligeable.

Une seule cristallisation dans un mélange éther de pétrole (5 parties) -benzène (1 partie) assure une séparation presque complète des deux isomères. Le composé le moins soluble, recristallisé dans le même solvant, conduit à la fois à de très fines aiguilles associées à de gros prismes, tous fusibles à 94° et présentant le même pouvoir rotatoire. De plus, il fut vérifié qu'il s'agissait de deux formes cristallines d'un même corps car chacune par cristallisation peut donner lieu à un mélange de prismes volumineux et de fines aiguilles.

Dosage N. — Trouvé : 5,07 %. — Théorie : 5,24 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 4,16 %.

Prismes :

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -38^{\circ}2 & [M]_{546} = -101^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -33^{\circ}5 & [M]_{579} = -89^{\circ}4 & \end{array}$$

Aiguilles :

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -37^{\circ}8 & [M]_{546} = -100^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -33^{\circ}2 & [M]_{579} = -88^{\circ}6 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -32^{\circ}8 & [M]_{546} = -87^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -28^{\circ}6 & [M]_{579} = -76^{\circ}4 & \end{array}$$

Le solvant évaporé laisse un résidu huileux qui, maintenu dans le vide pendant plusieurs jours, prend peu à peu un aspect cristallin. Cette masse, reprise par de l'éther de pétrole, donne une solution qui, par évaporation lente, laisse déposer de petits cristaux réfringents; ceux-ci, purifiés par de nouveaux fractionnements, fondent à 68°.

Dosage N. — Trouvé : 5,15 %. — Théorie : 5,24 %.

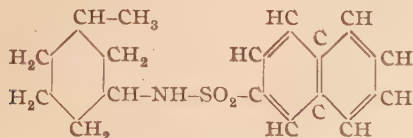
Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 4,16 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -11^{\circ}5 & [M]_{546} = -30^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -10^{\circ}1 & [M]_{579} = -27^{\circ}0 & \end{array}$$

On obtient donc ainsi les deux isomères très différents par leur solubilité, par leur point de fusion et leur pouvoir rotatoire.

N- (méthyl -3' cyclohexyl) naphthalènesulfonamides -2



Nous avons combiné le chlorure d'acide et l'amine en opérant de la même manière que pour les dérivés benzéniques. L'amide est encore plus soluble dans tous les solvants usuels que les autres

sulfonamides; elle ne peut être obtenue à l'état cristallisé qu'après avoir été maintenue dans le vide pendant plusieurs jours (rendement 60 %). Les impuretés ont été éliminées par lavage avec une faible quantité d'éther de pétrole, puis la masse cristalline a été comprimée entre deux plaques de porcelaine poreuse. N'ayant pu être soumise à une cristallisation fractionnée, la substance examinée, F. 72°, représente un mélange des deux isomères.

Dosage N. — Trouvé : 4,55 %. — Théorie : 4,62 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 4,16 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -25^{\circ}2 & [M]_{546} = -76^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -22^{\circ}2 & [M]_{579} = -67^{\circ}3 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 0,50 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -36^{\circ}8 & [M]_{546} = -111^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,13 \\ [\alpha]_{579} = -32^{\circ}2 & [M]_{579} = -97^{\circ}6 & \end{array}$$

L'activité optique de ces amides est beaucoup plus élevée que celle des amides 2-naphtaléniques correspondantes.

L'étude de ces quelques sulfonamides montre que leur activité optique est très élevée (en valeur absolue) lorsqu'on la compare à celle des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes; le groupement sulfonamide provoquant, comme le groupement carbonamide, une très forte exaltation du pouvoir rotatoire.

La facilité avec laquelle les deux isomères peuvent être séparés dans le cas des amides *para*-toluènesulfoniques, nous a engagé à utiliser cet acide sulfonique pour réaliser la séparation des autres méthylaminocyclohexanes. Celle-ci est effectuée aisément par cristallisation dans un mélange d'éther de pétrole et de benzène, le premier isomère étant obtenu directement tandis que le second doit être purifié par fractionnement dans l'éther de pétrole.

Ainsi, le méthyl-2 amino-1 cyclohexane, préparé par réduction, par l'alcool et le sodium, de la méthyl-2 cyclohexanoxime, conduit à une faible quantité de prismes F. 110° et à de fines aiguilles F. 95°.

De même, le méthyl-4 amino-1 cyclohexane, obtenu par hydrogénation de l'oxime de la méthyl-4 cyclohexanone, donne deux amides, l'une dominant, cristallisée en prismes volumineux F. 113°, l'autre peu abondante, en petits prismes F. 103°.

La formation des sulfonamides pourrait être aussi appliquée à la caractérisation de composés aminés. Nous avons obtenu aisément les amides suivantes dérivant de la dicyclohexylcarbinamine à partir de très faibles quantités de base :

N- [Bis (méthyl -3' cyclohexyl) méthyl] benzèncarbonamide, F. 128°.

N- [Bis (méthyl -3' cyclohexyl) méthyl] méthyl -4 benzèncarbonamide, F. 138°.

II. — Sulfonamides dérivées de l'acide camphresulfonique -10 actif.

Des composés à faible poids moléculaire paraissant trop solubles dans les divers solvants organiques, nous avons préparé seulement les sulfonamides ayant pour origine des amines cyclaniques ou benzéniques. Elles résultent toutes de l'action de ces amines sur le chlorure de l'acide camphresulfonique -10. Ce dernier composé a été obtenu selon la technique de REYCHLER (1) par action du pentachlorure de phosphore sur l'acide camphresulfonique, lui-même préparé selon la technique donnée par l'auteur précité et qui consiste à ajouter du camphre grossièrement pulvérisé à un mélange d'acide sulfurique et d'anhydride acétique, en ayant soin d'opérer dans un mélange réfrigérant.

Cette réaction donne lieu à la formation directe d'un acide camphresulfonique cristallisé. La camphresulfonamide -10 a été synthétisée, selon une technique analogue à celle indiquée par KIPPING et POPE (2), par action d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque sur le chlorure de l'acide actif. Le produit extrait à l'éther et purifié par cristallisation dans l'alcool à 95° fond, comme il est indiqué, à 132°.

Les constantes des composés intermédiaires ainsi préparés ont été prises afin de s'assurer qu'il s'agissait de corps purs. De plus, afin de suivre la variation de l'activité optique au cours des diverses modifications, les pouvoirs rotatoires ont été déterminés exacte-

(1) REYCHLER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1898 (3), **19**, 120.

(2) KIPPING et POPE. — *J. amer. chem. Soc.*, 1893, **63**, 548.

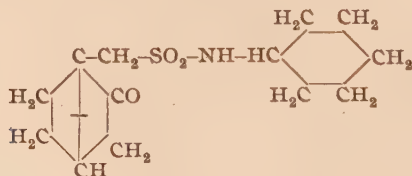
ment dans les mêmes conditions que celles adoptées pour les amides étudiées (concentration = 1 %; 1 = 5) :

Solvant : éthanol.	$[\alpha]_{579}$	$[M]_{579}$	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}}$
Camphre	+ 43°2	+ 65°7			
Acide camphresulfonique-10	+ 40°6	+ 94°2	+ 44°6	+ 102°4	1,192
Camphresulfochlorure-10..	+ 32°6	+ 83°7	+ 38°8	+ 97°2	1,190
Camphresulfonamide-10 ..	+ 2°0	+ 4°6			

AMIDES CYCLANIQUES

Notre attention a surtout été retenue par les amides possédant un noyau cyclohexanique et nous avons tenu à examiner plus particulièrement l'influence apportée par un groupe méthyle en position *ortho*, *méla* et *para*.

N-(cyclohexyl)camphresulfonamide-10



Les amines de la série cyclanique réagissant vivement sur le camphresulfochlorure-10, il nous a été inutile de chauffer au bain-marie. Après un contact de deux heures de l'amine et du chlorure d'acide parfaitement mélangés, l'amide, extraite et purifiée selon le procédé habituel, est obtenue avec un rendement de 70 %.

Des cristallisations successives dans de l'alcool à 70° conduisent à de volumineux cristaux groupés en rosaces et fondant à 113°.

Dosage N. — Trouvé : 4,40 %. — Théorie : 4,47 %.

Pouvoirs rotatoires :

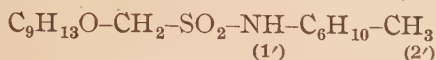
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{l} [\alpha]_{546} = + 35^{\circ}0 \quad [M]_{546} = + 109^{\circ}5 \quad \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,17 \\ [\alpha]_{579} = + 30^{\circ}0 \quad [M]_{579} = + 93^{\circ}9 \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 33^{\circ}4 & [M]_{546} = + 104^{\circ}5 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,17 \\ [\alpha]_{579} = + 28^{\circ}6 & [M]_{579} = + 89^{\circ}5 & \end{array}$$

N-(méthyl -2' cyclohexyl) camphresulfonamide -10



Nous avons obtenu cette amide avec un rendement plus faible que le composé précédent; elle forme une masse visqueuse ne cristallisant que très lentement même lorsqu'elle est maintenue dans le vide. Très soluble dans tous les solvants organiques, elle cristallise cependant dans de l'alcool à 35° et se présente sous forme de beaux cristaux en oursins F. 82°.

Dosage *N*. — Trouvé : 4,10 %. — Théorie : 4,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

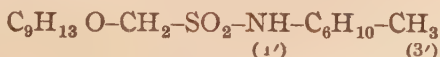
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 29^{\circ}6 & [M]_{546} = + 96^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,18 \\ [\alpha]_{579} = + 25^{\circ}0 & [M]_{579} = + 81^{\circ}7 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 23^{\circ}6 & [M]_{546} = + 77^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,18 \\ [\alpha]_{579} = + 20^{\circ}0 & [M]_{579} = + 65^{\circ}6 & \end{array}$$

N-(méthyl -3' cyclohexyl) camphresulfonamide -10



Cette amide provient de l'action du méthyl-3 amino-1 cyclohexane sur le chlorure de l'acide sulfonique. Plus soluble encore que l'amide précédente, elle ne peut être purifiée par cristallisation dans les solvants usuels. Aussi doit-on d'abord la maintenir dans le vide jusqu'à ce que la masse prenne un aspect cristallin et séparer alors les cristaux de la partie liquide par pression entre deux plaques de porcelaine poreuse avant de la faire cristalliser dans l'alcool éthylique très dilué. On isole ainsi une masse cristalline F. 53°.

Dosage N. — Trouvé : 4,15 %. — Théorie : 4,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 35^{\circ}2 & [M]_{546} = + 115^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,17 \\ [\alpha]_{579} = + 30^{\circ}0 & [M]_{579} = + 98^{\circ}1 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 29^{\circ}6 & [M]_{546} = + 96^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,17 \\ [\alpha]_{579} = + 25^{\circ}2 & [M]_{579} = + 82^{\circ}4 & \end{array}$$

De la même manière, nous avons fait réagir le méthyl -3 amino -1 cyclohexane A *actif*, sur le camphresulfochlorure -10. L'amidè est très difficilement obtenue sous forme de cristaux F. 54°.

Dosage N. — Trouvé : 4,17 %. — Théorie : 4,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

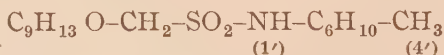
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 19^{\circ}4 & [M]_{546} = + 63^{\circ}4 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = + 17^{\circ}0 & [M]_{579} = + 55^{\circ}6 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 17^{\circ}2 & [M]_{546} = + 56^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = + 15^{\circ}0 & [M]_{579} = + 49^{\circ}0 & \end{array}$$

N-(méthyl -4' cyclohexyl) camphresulfonamide -10



Le méthyl -4 amino -1 cyclohexane réagit vivement sur le chlorure et nous avons obtenu le dérivé amidé avec un rendement de 55. %. Séparé par cristallisation dans l'alcool à 45°, il se présente en beaux oursins F. 95°.

Dosage N. — Trouvé : 4,13 %. — Théorie : 4,28 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 33^{\circ}6 & [M]_{546} = + 109^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,19 \\ [\alpha]_{579} = + 27^{\circ}0 & [M]_{579} = + 88^{\circ}3 & \end{array}$$

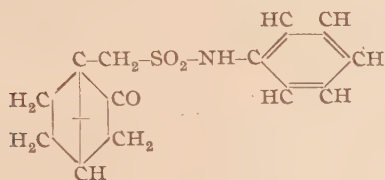
2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 30^{\circ}6 & [M]_{546} = + 100^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,18 \\ [\alpha]_{579} = + 26^{\circ}0 & [M]_{579} = + 85^{\circ}0 & \end{array}$$

AMIDES AROMATIQUES

Nous rechercherons ici encore l'influence d'un groupement méthyle diversement fixé sur le noyau et celle de l'éloignement du cycle benzénique de la fonction amide.

N-(phényl) camphresulfonamide-10



Cette amide avait déjà été préparée par REYCHLER (1) qui en donne les propriétés physiques et le point de fusion F. 119°. Son activité optique n'avait pas été déterminée. Elle a été obtenue par chauffage pendant trois heures au bain-marie d'un mélange de chlorure de l'acide camphresulfonique -10 avec un excès d'aniline. Le rendement est de 65 % et des cristallisations successives dans l'alcool donnent de volumineux prismes réfringents fusibles à 119°.

Dosage N. — Trouvé : 4,50 %. — Théorie : 4,54 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 32^{\circ}2 & [M]_{546} = + 99^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[M]_{546}} = 1,18 \\ [\alpha]_{579} = + 27^{\circ}2 & [M]_{579} = + 83^{\circ}8 \end{array}$$

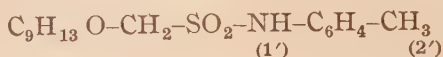
2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 31^{\circ}2 & [M]_{546} = + 96^{\circ}1 & \frac{[\alpha]_{546}}{[M]_{546}} = 1,19 \\ [\alpha]_{579} = + 25^{\circ}8 & [M]_{579} = + 79^{\circ}4 \end{array}$$

Cette substance diffère totalement au point de vue optique de son isomère l'anile de l'acide camphresulfonique -10 ou acide N-(phénylimino) -2 camphanesulfonique -10, $[\alpha]_D^{25} = -170^{\circ}5$, obtenue par SCHREIBER et SCHRINER.

(1) REYCHLER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1898 (3), **19**, 120.

N-(méthyl-2' phényl) camphresulfonamide -10



Cette amide, F. 102°, peu soluble dans l'éther, est purifiée par cristallisations successives dans l'alcool à 95°.

Dosage *N*. — Trouvé : 4,25 %. — Théorie : 4,36 %.

Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$[\alpha]_{546} = + 25^{\circ}0$$

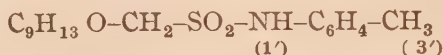
$$[\alpha]_{579} = + 21^{\circ}0$$

$$[\text{M}]_{546} = + 80^{\circ}3$$

$$[\text{M}]_{579} = + 67^{\circ}4$$

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,19$$

N-(méthyl-3' phényl) camphresulfonamide -10



Petites aiguilles, F. 93°, plus solubles dans l'éther et les autres solvants organiques que l'amide de l'*orthotoluidine*.

Dosage *N*. — Trouvé : 4,27 %. — Théorie : 4,36 %.

Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$[\alpha]_{546} = + 21^{\circ}0$$

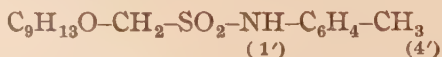
$$[\alpha]_{579} = + 18^{\circ}0$$

$$[\text{M}]_{546} = + 67^{\circ}4$$

$$[\text{M}]_{579} = + 57^{\circ}8$$

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,18$$

N-(méthyl-4' phényl) camphresulfonamide -10



La *paratoluidine*, à l'inverse de ses deux isomères, se présente à l'état cristallisé et réagit sur le camphresulfochlorure -10 en donnant naissance à un produit brun foncé. Il est donc nécessaire d'employer un solvant lors de la préparation de l'amide, en l'occurrence le benzène.

Après un chauffage de trois heures au bain-marie, on poursuit la purification selon la technique habituelle. Des cristallisations successives dans le benzène permettent l'isolement de petits cristaux prismatiques F. 139°.

Dosage N. — Trouvé : 4,31 %. — Théorie : 4,36 %.

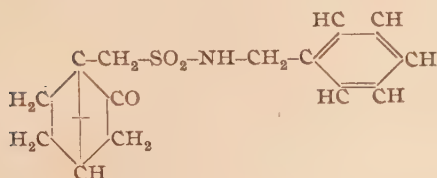
Pouvoirs rotatoires :

Solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 33^{\circ}2 & [M]_{546} = + 106^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,17 \\ [\alpha]_{579} = + 28^{\circ}2 & [M]_{579} = + 90^{\circ}5 & \end{array}$$

N-(phénylméthyl) camphresulfonamide -10

N-(benzyl) camphresulfonamide -10



La benzylamine réagit plus vivement sur le chlorure d'acide que les amines précédentes et un chauffage d'une heure au bain-marie suffit à l'obtention de l'amide. Celle-ci, purifiée par cristallisations alcooliques, fournit des aiguilles F. 54°.

Dosage N. — Trouvé : 4,29 %. — Théorie : 4,36 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 24^{\circ}8 & [M]_{546} = + 79^{\circ}6 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,18 \\ [\alpha]_{579} = + 21^{\circ}0 & [M]_{579} = + 67^{\circ}4 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = + 22^{\circ}2 & [M]_{546} = + 71^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,18 \\ [\alpha]_{579} = + 19^{\circ}0 & [M]_{579} = + 61^{\circ}0 & \end{array}$$

* *

Les sulfonamides cyclaniques que nous avons examinées présentent un point de fusion moins élevé que celui des amides carboniques correspondantes.

Malgré leur grande solubilité dans tous les solvants organiques, sauf l'éther de pétrole, les benzènesulfonamides nous sont apparues comme des combinaisons très intéressantes en vue de la séparation

des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes *cis* et *trans*, les deux amides isomères présentant des caractères très différents.

Leur activité optique est toujours importante (1), mais l'intervention de la fonction amide dans le pouvoir rotatoire de ces molécules, diffère totalement dans les deux groupes de composés étudiés :

1° Dans les sulfonamides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes, bases dont les activités optiques sont très faibles, nous observons une exaltation considérable du pouvoir rotatoire pour les deux isomères A et B, l'introduction d'une fonction sulfonamide dans la molécule étant qualitativement analogue à celle d'une fonction amide carbonique.

Les deux sulfonamides isomères A et B présentent des activités optiques très différentes l'une de l'autre; on retrouve donc, comme dans les carbonamides précédemment étudiées, l'influence extrêmement nette de la disposition *cis* ou *trans* du groupement méthyle vis-à-vis de la chaîne fonctionnelle. Les composés dérivés de l'amine A sont ici encore plus actifs que ceux qui ont pour origine la base B.

Enfin, cette augmentation de l'activité est quantitativement plus importante que pour les amides carboniques, ainsi qu'en témoigne le tableau comparatif suivant, rapprochant les pouvoirs rotatoires moléculaires des benzènesulfonamides et des benzène-carbonamides (solution; concentration = 1 %) présentant exactement la même configuration spatiale et ne différant que par le remplacement du groupement $-NH-CO-$ par $-NH-SO_2-$:

	[M] ⁵⁴⁶	Éthanol	Benzène
N-(méthyl-3' cyclohexyl)benzènesulfonamide A	82°7	-79°0	
N-(méthyl-3' cyclohexyl)benzènegcarbonamide A	54°7	-68°9	
N-(méthyl-3' cyclohexyl)méthyl-4 benzènesulfonamide A	101°9	-87°6	
N-(méthyl-3' cyclohexyl)méthyl-4 benzènegcarbonamide A	52°2	-61°9	

Ces chiffres montrent de plus que ces deux types d'amides ne se comportent pas d'une manière rigoureusement comparable; d'abord, les solutions benzéniques des sulfonamides sont moins actives que les solutions alcooliques, tandis que le phénomène inverse avait été observé pour les carbonamides.

(1) Nous considérons ici la valeur absolue des activités optiques.

Enfin, la fixation d'un groupement méthyle sur le noyau benzénique, qui n'avait entraîné qu'une faible diminution de l'activité optique dans la benzèncarbonamide, provoque pour la benzènesulfonamide une notable élévation du pouvoir rotatoire.

Cette intervention très importante de la fonction sulfonamide se retrouve également pour les (méthyl-3' cyclohexyl) naphthalènesulfonamides-2 dont l'activité optique du mélange des isomères A et B est très largement supérieure à celle des (méthyl-3' cyclohexyl) naphthalènescarbonamides-2 :

	[M] ⁵⁴⁶	
	Éthanol	Benzène
N- (méthyl-3' cyclohexyl)naphthalènesulfonamides -2		
(A + B)	- 76°4	- 111°5
N- (méthyl-3' cyclohexyl)naphthalènescarbonamide -2		
(Isomère A) F. 173°	- 31°0	- 53°4
N- (méthyl-3' cyclohexyl)naphthalènescarbonamide -2		
(Isomère B) F. 118°	- 56°0	- 79°0

2° Les sulfonamides dérivant de l'acide camphresulfonique -10 actif présentent également un pouvoir rotatoire très élevé, positif, mais voisin de celui de l'acide, la création de la fonction amide ne semblant pas modifier l'activité optique de la molécule. Toutefois, la camphresulfonamide non substituée, dont le pouvoir rotatoire est très réduit, se détache complètement des autres composés; il semble vraisemblable que sa constitution diffère de celle de ses dérivés alcoylés ou arylés.

	[M] ⁵⁷⁹		[M] ⁵⁴⁶	
	Éthanol	Benzène	Éthanol	Benzène
Acide camphresulfonique -10....	+ 94°2		+ 102°4	
Camphresulfonamide -10	+ 4°6			
Dérivés :				
N- (cyclohexyl) amide	+ 93°9	+ 89°5	+ 109°5	+ 104°5
N- (méthyl-2' cyclohexyl)amide.	+ 81°7	+ 65°6	+ 96°8	+ 77°2
N- (méthyl-3' cyclohexyl)amide.	+ 98°1	+ 82°4	+ 115°1	+ 96°8
N- (méthyl-3' cyclohexyl)amide(1)	+ 55°6	+ 49°0	+ 63°4	+ 56°2
N- (méthyl-4' cyclohexyl)amide.	+ 88°3	+ 85°0	+ 109°8	+ 100°6
N- (phényl) amide	+ 83°8	+ 79°4	+ 99°1	+ 96°1
N- (méthyl-2' phényl)amide	+ 67°4		+ 80°3	
N- (méthyl-3' phényl)amide	+ 57°8		+ 67°4	
N- (méthyl-4' phényl)amide	+ 90°5		+ 106°6	
N- (benzyl)amide	+ 67°4	+ 61°0	+ 79°6	+ 71°2

(1) Cette amide résulte de l'action du camphresulfochlorure-10 sur le méthyl-3 amino -1 cyclohexane - A *actif*.

Les remarques formulées lors de l'étude des carbonamides dérivées du méthyl-3 amino-1 cyclohexane paraissent s'appliquer à cette série de sulfonamides.

Le passage du noyau cyclanique au noyau benzénique entraîne toujours une diminution, parfois très nette, de l'activité optique. Ainsi, en solution dans l'éthanol, la N- cyclohexylsulfonamide et la N- phénylsulfonamide ont respectivement pour pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{546} = +109.5$ et $+99.1$, la N- (méthyl-2' cyclohexyl) sulfonamide et la N- (méthyl-2' phényl) sulfonamide ont pour constantes : $[M]_{546} = +96.8$ et $+80.5$.

La fixation d'un radical méthyle sur le cycle benzénique modifie l'activité. L'influence est surtout manifeste pour le composé *méto*, comme cela avait été observé pour les méthylbenzénecarbonamides du méthyl-3 amino-1 cyclohexane, bien qu'il s'agisse toutefois d'une modification dans le sens de la diminution et non dans celui de l'augmentation de l'activité optique.

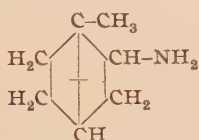
L'introduction d'un atome de carbone entre le noyau et la fonction provoque également une variation importante du pouvoir rotatoire. Par contre, la fixation d'un groupement méthyle sur la chaîne cyclanique modifie assez peu l'activité optique; en 2, on observe une faible diminution, en 3, une légère augmentation, tandis qu'en 4, l'influence est sensiblement nulle.

Enfin, les sulfonamides du méthyl-3 amino-1 cyclohexane offrent une vive activité par rapport à l'amine, les sulfonamides de l'acide camphresulfonique possédant sensiblement celle de l'acide lui-même, l'amide sulfonique dérivant de ces deux molécules : la N- (méthyl-3' cyclohexyl) camphresulfonamide -10 ($[M]_{546} = +63.4$) possède un pouvoir rotatoire moins élevé que celui de la sulfonamide N- cyclohexylée. La différence d'activité entre ces molécules est comparable aux fortes variations dans le sens négatif observées lors du passage de l'amine active à ses sulfonamides.

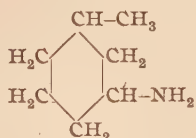
CHAPITRE QUATRIÈME

AMIDES DÉRIVÉES DE LA BORNYLAMINE

Afin d'approfondir davantage notre étude sur les amides, nous avons préparé quelques dérivés de la bornylamine, base d'obtention relativement aisée et dont la structure peut être rapprochée de celle du méthyl-3 amino-1 cyclohexane :



Bornylamine



Méthyl-3 amino-1 cyclohexane

La bornylamine est connue depuis fort longtemps (1) et diverses amides ont été synthétisées par FORSTER (2), puis par FRANKLAND et BARROW (3); elles présentent une activité optique notablement élevée et fort différente de celle de la base, ce qui en facilite l'étude. Leur pouvoir rotatoire étant très variable suivant le solvant, nous avons examiné l'influence de celui-ci sur l'activité et parallèlement nous avons recherché son intervention sur l'activité de quelques dérivés du méthyl-3 amino-1 cyclohexane.

La bornylamine a été préparée par hydrogénation de la camphroxime par le sodium et l'alcool absolu (4). La camphroxime est elle-même obtenue à partir du camphre droit, lequel, en solution alcoolique, est chauffé en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'oxyde de zinc.

(1) LEUCKART et BACH. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1887, **20**, 204.

(2) FORSTER. — *J. Chem. Soc.*, 1898, **73**, 386; *Ibid.*, 1899, **75**, 1139.

(3) FRANKLAND et BARROW. — *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 2026.

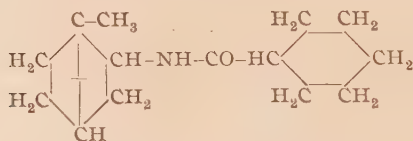
(4) KONOVALOFF. — *J. Soc. Phys. Chim. R.*, 1901, **33**, 45 in *Bull. Soc. Chim.*, 1901, **26**, 556.

L'oxime, qui se décompose facilement par distillation, même sous pression réduite, a été purifiée par cristallisation dans l'alcool à 95°. Un fractionnement soigné nous a permis de vérifier qu'elle ne se présente que sous une seule forme spatiale : F. 118°; $[\alpha]_{579} = -43^{\circ}0$ (éthanol; c. = 5 %).

L'hydrogénation de la camphroxime conduit à un mélange de bornylamine (70 % environ) et de néobornylamine, qui est son isomère stéréochimique. On isole la bornylamine par cristallisations fractionnées des chlorhydrates, en milieu aqueux, jusqu'à pouvoir rotatoire constant (1).

La bornylamine, régénérée, permet la préparation de différentes amides, par le procédé que nous avons habituellement utilisé. Toutefois, afin d'éviter la carbonatation assez rapide de cette base, les chlorures d'acides ont été ajoutés, peu à peu, à une solution étherée concentrée et refroidie de bornylamine, la purification étant ensuite réalisée comme pour les autres dérivés.

N-(bornyl)cyclohexylméthanamide



L'action du chlorure d'acide est énergique et conduit avec un rendement de 65 % à l'amide F. 167°, bien cristallisée. La purification se fait par cristallisations dans l'alcool à 95°.

Dosage N. — Trouvé : 5,15 %. — Théorie : 5,32 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$[\alpha]_{546} = -32^{\circ}0$$

$$[\alpha]_{579} = -27^{\circ}6$$

$$[M]_{546} = -84^{\circ}2$$

$$[M]_{579} = -73^{\circ}6$$

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,16$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$[\alpha]_{546} = -8^{\circ}0$$

$$[\alpha]_{579} = -6^{\circ}8$$

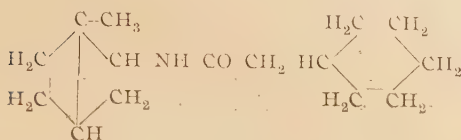
$$[M]_{546} = -21^{\circ}0$$

$$[M]_{579} = -17^{\circ}9$$

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1$$

(1) GOODSON. — *J. Chem. Soc.*, 1927, p. 930.

N-(bornyl) cyclohexyléthanamide



L'amide F. 139^o5, plus soluble que la précédente, est purifiée par cristallisations fractionnées dans l'alcool à 50°.

Dosage N. — Trouvé : 4,89 %. — Théorie : 5,05 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

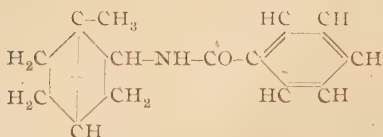
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -28^{\circ}8 & [M]_{546} = -79^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,15 \\ [\alpha]_{579} = -25^{\circ}0 & [M]_{579} = -69^{\circ}3 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = +5^{\circ}0 & [M]_{546} = +13^{\circ}8 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,1 \\ [\alpha]_{579} = +4^{\circ}0 & [M]_{579} = +11^{\circ}1 & \end{array}$$

N-(bornyl) benzènegarbonamide

N-(bornyl) phénylméthanamide



Cette amide, F. 139^o, avait déjà été obtenue par FRANKLAND et BARROW (1).

Dosage N. — Trouvé : 5,36 %. — Théorie : 5,44 %.

Pouvoirs rotatoires :

1^o solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

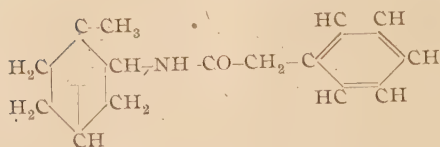
$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -26^{\circ}2 & [M]_{546} = -67^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,14 \\ [\alpha]_{579} = -23^{\circ}0 & [M]_{579} = -59^{\circ}1 & \end{array}$$

2^o solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -5^{\circ}00 & [M]_{546} = -12^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,2 \\ [\alpha]_{579} = -4^{\circ}00 & [M]_{579} = -10^{\circ}3 & \end{array}$$

(1) FRANKLAND et BARROW. — *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 2026.

N-(bornyl) phényléthanamide



Plus soluble que la précédente, elle est purifiée par cristallisations dans l'alcool dilué et fond à 142°.

Dosage N. — Trouvé : 5,02 %. — Théorie : 5,17 %.

Pouvoirs rotatoires :

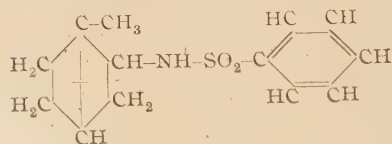
1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -27^{\circ}8 & [M]_{546} = -75^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,16 \\ [\alpha]_{579} = -24^{\circ}0 & [M]_{579} = -65^{\circ}0 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = +10^{\circ}4 & [M]_{546} = +28^{\circ}2 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,20 \\ [\alpha]_{579} = +8^{\circ}8 & [M]_{579} = +23^{\circ}8 & \end{array}$$

N-(bornyl) benzènesulfonamide



Ce composé, comme toutes les sulfonamides précédentes, s'obtient très facilement à l'état pur. Il se présente, après cristallisations dans l'alcool à 95°, sous forme de longues aiguilles ou de gros prismes fondant à 124°5.

Dosage N. — Trouvé : 4,39 %. — Théorie : 4,56 %.

Pouvoirs rotatoires :

1° solvant : éthanol. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = -19^{\circ}2 & [M]_{546} = -58^{\circ}9 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,16 \\ [\alpha]_{579} = -16^{\circ}6 & [M]_{579} = -50^{\circ}9 & \end{array}$$

2° solvant : benzène. — Concentration = 1 %.

$$\begin{array}{lll} [\alpha]_{546} = +5^{\circ}0 & [M]_{546} = +15^{\circ}3 & \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,2 \\ [\alpha]_{579} = +3^{\circ}8 & [M]_{579} = +11^{\circ}9 & \end{array}$$

Nous avons rassemblé dans le tableau ci-dessous les constantes physiques des amides dérivées de la bornylamine (1) :

Amides	F.	[α] ₅₄₆		[M] ₅₄₆		$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}}$
		Éthanol	Benzène	Éthanol	Benzène	
Cyclohexylméthanamide .	167°	— 32°0	— 8°0	— 84°2	— 21°0	1,16
Cyclohexyléthananamide ..	139°5	— 28°8	+ 5°0	— 79°9	+ 13°8	1,15
Phénylméthanamide.....	139°	— 26°2	— 5°0	— 67°3	— 12°9	1,14
Phényléthananamide	142°	— 27°8	+ 10°4	— 75°3	+ 28°2	1,16
Benzènesulfonamide	124°5	— 19°2	+ 5°0	— 58°9	+ 15°3	1,16

Ce sont des composés solides bien cristallisés. Comme dans les autres groupes, le dérivé possédant un noyau cyclohexanique directement rattaché à la fonction amide présente le point de fusion le plus élevé. L'amide sulfonique fond plus bas que toutes les autres et est beaucoup plus soluble dans les solvants organiques.

On ne peut guère comparer entre eux les pouvoirs rotatoires des différents composés, l'activité optique variant énormément en fonction du solvant. Toutefois, en milieu alcoolique, tous les pouvoirs rotatoires sont négatifs et la N- (bornyl) cyclohexylméthanamide présente la plus forte déviation. Les dérivés de l'éthananamide sont seuls positifs en milieu benzénique, le chaînon méthylénique semble donc présenter un rôle très important dans l'activité optique.

Notre attention a surtout été retenue par les grandes variations du pouvoir rotatoire avec le solvant.

Ces grandes variations de l'activité des amides de la bornylamine étaient déjà connues et FRANKLAND et BARROW avaient également constaté une inversion de signe pour les déterminations effectuées en solution dans la pyridine. Afin de mieux préciser ces changements, nous avons déterminé l'activité optique, en fonction du solvant, de deux sulfonamides de structure comparable, la N- (bornyl) benzènesulfonamide et la N- (méthyl-3' cyclohexyl) benzènesulfonamide A.

(1) Les mesures ont été effectuées à la concentration de 1 %, sur des solutions alcooliques et benzéniques.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous (1) :

Solvants	N- (bornyl) benzène-sulfonamide		N- (méthyl-3' cyclohexyl) benzènesulfonamide	
	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$
Méthanol	— 20°0	— 61°4	— 38°4	— 102°4
Éthanol	— 19°2	— 58°9	— 38°2	— 101°9
Acide acétique	— 3°0	— 9°2	— 35°0	— 93°4
Acétate d'éthyle ...	+ 9°0	+ 27°6		
Acétone	+ 7°6	+ 23°3	— 35°4	— 94°5
Benzène	+ 5°0	+ 15°3	— 32°8	— 87°6
Toluène	+ 0°4	+ 1°2		
Dioxane	— 7°4	— 22°6	— 34°0	— 90°9
Pyridine	+ 17°4	+ 53°4	— 30°6	— 81°7
Cyclohexylamine ...	+ 10°8	+ 33°1	— 28°4	— 75°8
Pipéridine	— 7°6	— 23°3		

L'activité optique de chacune de ces deux amides est sensiblement la même dans le méthanol et l'éthanol. Par contre, elle varie beaucoup et d'une manière sensiblement parallèle, avec les autres solvants.

Les trois bases, pyridine, cyclohexylamine et pipéridine amènent un changement important se manifestant par une déviation vers la droite.

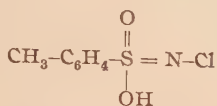
On peut expliquer ces différences du pouvoir rotatoire suivant les solvants, par la possibilité qu'auraient les sulfonamides d'exister sous au moins deux formes tautomères, comparables à celles envisagées pour les carbonamides :



Le solvant aurait une influence sur l'équilibre et sur la prédominance de l'une ou de l'autre forme.

(1) Toutes les mesures ont été effectuées à la concentration de 1 %. Le rapport de dispersion demeurant sensiblement le même dans tous les solvants, pour chacune des amides, nous n'avons indiqué que les rotations pour $\lambda = 546$.

Il est intéressant de signaler qu'une formule analogue a été proposée pour la *chloramine T* qui posséderait une constitution correspondant à la formule :



Il est aussi possible que ces grandes variations du pouvoir rotatoire soient dues à d'autres causes bien différentes, dont nous avons parlé au début de ce travail et particulièrement à des « associations » pouvant se produire entre les molécules du solvant et celles du corps dissous.

La pyridine est, des trois bases employées comme solvant, celle qui détermine une activité optique s'éloignant le plus de l'alcool. Cette observation nous a engagé à déterminer, dans ce solvant, le pouvoir rotatoire d'amides de structure voisine se rattachant soit au méthyl-3 amino-1 cyclohexane A, soit à l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique A :

Amides	S o l v a n t s					
	Pyridine		Benzène		Éthanol	
<i>Amides dérivées du méthyl-3 amino-1 cyclohexane A</i>	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$	$[\alpha]_{546}$	$[M]_{546}$
N- (méthyl-3' cyclohexyl) heptanamide	- 27°6	- 62°1	- 36°0	- 81°0	- 35°2	- 79°2
N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexylméthanamide	- 33°0	- 73°6	- 42°8	- 95°3	- 37°0	- 82°5
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-4 benzènesulfo- namide	- 13°2	- 30°5	- 26°8	- 61°9	- 22°6	- 52°2
N- (méthyl-3' cyclohexyl) benzènesulfonamide ...	- 27°6	- 69°6	- 31°6	- 79°0	- 32°7	- 82°7
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-4 benzènesulfo- namide	- 30°6	- 81°7	- 32°8	- 87°6	- 38°2	- 101°9
<i>Amides dérivées de l'acide méthyl-3 cyclohexane-carboxylique A :</i>						
N- (méthyl)méthyl-3 cyclohexanecarbonamide ...	- 9°0	- 14°0	- 4°0	- 6°2	- 6°2	- 9°6
N- (cyclohexyl)méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	- 14°0	- 31°2	- 12°0	- 26°8	- 11°4	- 25°4

La pyridine produit donc une variation notable de l'activité optique pour toutes les amides dérivées du méthyl-3 amino-1 cyclohexane A, variation toutefois bien moins importante que dans les dérivés de la bornylamine.

Par contre, les amides de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique A, possédant le groupement -CO-NH- au lieu de -NH-CO- , manifestent une légère augmentation de l'activité optique.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Au cours de notre travail, ayant pour objet l'étude de l'influence du groupement carbonyle en série cyclanique, de très nombreux composés renfermant ce groupement ont été préparés afin de comparer leur activité optique.

Nous avons tout d'abord examiné des cétones (groupement carbonyle entre deux carbones) puis des amides (renfermant le groupement $-\text{CO}-\text{NH}-$) et dérivant soit de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique, soit des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes. Afin de mieux préciser l'action du groupement CO, nous avons synthétisé quelques dérivés, possédant la fonction ester, $-\text{O}-\text{CO}-$, provenant du méthyl-3 cyclohexanol B (présumé trans) actif. De plus, quelques sulfonamides ont été préparées dans le but de comparer l'intervention du groupement $-\text{SO}_2-$ à celle du carbonyle.

Notre mémoire se divise en deux parties :

I. — La première concerne des cétones cyclaniques extranucléaires se rattachant au méthyl-3 méthylalcyclohexane, l'atome d'hydrogène du groupement fonctionnel étant remplacé par un radical hydrocarboné.

Ces cétones ont été préparées à partir des alcools correspondants, eux-mêmes formés dans l'action des aldéhydes sur les magnésiens des méthyl-3 chloro-1 cyclohexanes A et B, ou lorsque le rendement devient trop faible, par action des magnésiens acycliques sur le méthyl-3 méthylalcyclohexane. Ce sont des composés d'obtention assez difficile, par ce fait notre étude n'a pu être développée autant que nous le désirions. Souvent, une séparation soignée, effectuée par cristallisations des semicarbazones, permet d'obtenir les deux stéréoisomères A et B parfaitement isolés.

Ces composés ayant pour origine la méthyl-3 cyclohexanone dextrogyre dévient la lumière polarisée vers la droite, mais leur activité est relativement peu élevée, à l'exception du méthyl-3 (hexylone-1₁)-1cyclohexane (constitué par un mélange des deux isomères) qui est lévogyre. Le pouvoir rotatoire semble diminuer lorsque le poids du radical lié au groupement carbonyle augmente; il est toutefois supérieur à celui des carbures saturés correspondants. La présence du groupement carbonyle se traduit donc par une exaltation de l'activité optique.

La connaissance de ces cétones nous a permis de fixer la constitution de quelques composés grâce à des réactions de transposition, un réarrangement moléculaire nous apparaissant peu probable au cours de celles-ci.

Nous avons ainsi étudié la transposition d'époxydes et d'acides époxydiques de constitution voisine. Cette transposition nous a conduit soit à des cétones étudiées dans ce mémoire, soit à des aldéhydes déjà signalés. Grâce à la connaissance exacte du pouvoir rotatoire et du point de fusion de ces derniers dérivés, ou de leurs semicarbazones, nous avons déterminé le pourcentage des aldéhydes et des cétones et par suite, des époxydes générateurs.

Par ailleurs, ayant remarqué, lors de la préparation des cétones par les magnésiens, que les rendements étaient souvent très faibles, par suite de réactions secondaires, nous avons été amené à préciser celles-ci en identifiant les produits formés.

C'est ainsi que nous avons considéré le rôle du chlorure de cyclohexylmagnésium comme agent de désoxydation, lors de son intervention sur des esters et des aldéhydes.

Les phénomènes réducteurs sont très marqués et nettement influencés par la température. Ces réactions se rattachent à deux groupes, le premier est caractérisé par une désoxygénation de la molécule réagissante, le second par des réactions de réduction conduisant à des alcools et à du cyclohexène.

Nos conclusions sont en concordance avec des observations faites antérieurement par MM. MOUSSERON et GRANGER, en particulier lors de la carbonatation des organomagnésiens acycliques.

II. — La deuxième partie de notre travail est consacrée à l'étude de diverses amides cyclaniques se rattachant soit à l'acide méthyl-3

cyclohexanecarboxylique, soit aux méthyl-3 amino-1 cyclohexanes. Nous avons préparé, de plus, des amides sulfoniques dérivées de cette dernière base ou de l'acide camphresulfonique-10 et quelques amides de la bornylamine.

La préparation relativement facile de ces composés et le faible nombre de travaux effectués sur l'activité de ces molécules nous ont encouragé à réaliser une étude assez complète.

Nos recherches ont porté essentiellement sur l'activité optique de ces substances dont nous avons indiqué par ailleurs la solubilité dans l'éthanol et le benzène.

Le pouvoir rotatoire de toutes ces amides, mesuré principalement en solution alcoolique et benzénique, est fonction du solvant. Pour tous les dérivés étudiés, à l'exception de ceux de l'acide camphresulfonique-10, on constate une augmentation de l'activité optique lors du passage des acides ou des amines à leurs amides.

Les amides dérivant de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique sont relativement peu actives, mais le sont tout de même plus que l'acide. Dans cette série, les dérivés N-arylés sont un peu plus actifs que les composés N-alcoylés acycliques.

Les amides N-dialcoylés ont un pouvoir rotatoire très voisin de celui des autres dérivés de ce groupe.

Les amides provenant des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes ont été préparées à partir d'acides acycliques, saturés ou non, et à partir d'acides cycliques.

Les dérivés acycliques de l'isomère A sont bien plus actifs que ceux obtenus à partir de l'amine B. Dans les deux séries le pouvoir rotatoire moléculaire, augmentant tout d'abord avec le poids de la chaîne, semble devenir constant à partir d'un certain terme.

Une double liaison, proche du carbone asymétrique, influe sur l'activité optique, mais son action est peu sensible quand elle en est éloignée, ce qui est en accord avec les connaissances actuelles.

Les diamides ont un pouvoir rotatoire beaucoup plus important que les monoamides et l'oxamide, possédant deux groupements carbonyle voisins, présente l'activité la plus forte. Toutefois, la très faible solubilité de ces composés s'oppose à une étude approfondie.

L'examen des amides cycliques montre que la fermeture de la chaîne entraîne une variation du pouvoir rotatoire; il en est de même de l'introduction d'une double liaison *juxta* ou *extra*-nucléaire.

Par contre, le passage du noyau cyclohexénique au noyau benzénique n'amène aucun changement notable.

En comparant les amides substituées par des radicaux cyclaniques à celles possédant un noyau benzénique, et ne différant en somme que par la présence de trois doubles liaisons dans le cycle, on remarque que les premiers composés ont une plus grande activité que les seconds. Ceci se retrouve dans l'étude des sulfonamides.

Les quatre amides naphthaléniques isomères diffèrent considérablement entre elles et peuvent constituer, de plus, d'excellents intermédiaires pour la séparation des deux amines.

Une comparaison entre les amides benzéniques ou cyclaniques et leurs dérivés méthylés nucléaires montre une variation, plus ou moins grande, de l'activité, suivant la position occupée par le groupement méthyle. Souvent faible pour les substitutions en *ortho* et *para* cette variation est assez importante pour les dérivés substitués en *mé*ta.

L'étude des sulfonamides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes A et B et des amides carboniques correspondantes montre que le remplacement de -CO- par $\text{-SO}_2\text{-}$ provoque un accroissement de l'activité.

De plus, dans les sulfonamides, une grande différence s'observe entre les isomères A et B prouvant le rôle important joué par la stéréochimie dans ce groupe.

Les camphresulfonamides -10 N- substituées présentent toutes un pouvoir rotatoire élevé, mais toujours voisin de celui de l'acide dont elles dérivent.

FRANKLAND et BARROW ayant montré l'influence considérable du solvant sur l'activité des amides de la bornylamine, nous avons tenu à préciser ces observations en étudiant le pouvoir rotatoire de nouveaux dérivés de cette base dans de nombreux et différents solvants. Les résultats obtenus confirment les observations antérieures.

Le groupement amidique semble présenter une action différente sur le pouvoir rotatoire suivant les positions respectives de -CO- et de -NH- par rapport à l'atome de carbone asymétrique 1. C'est ainsi que toutes les amides dérivant de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique, dans lesquelles le groupement carbonyle est directement fixé à l'atome de carbone asymétrique, ont une faible activité optique; au contraire, les dérivés des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes, où une permutation de -CO- avec -NH- amène l'atome d'azote au contact du carbone asymétrique, présentent une très forte activité pour toute une série de composés.

L'examen des pouvoirs rotatoires des amides dérivant de l'acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique et des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes A et B permet de supposer l'existence de ces composés sous plusieurs formes tautomères. Il y aurait un équilibre qui serait analogue pour tous les dérivés d'une même série, à l'exception toutefois du premier terme.

Une seule des formes possibles serait douée d'une forte activité optique; ainsi le faible pouvoir rotatoire des amides N-dialcoylées, très comparable à celui des autres composés de ce groupe, permettrait de penser à l'existence de tous ces dérivés sous la forme amide-vraie. De plus, comme nous l'avons montré, la forme amino-alcool est parfois impossible pour des composés présentant pourtant un pouvoir rotatoire élevé. On peut donc être tenté de supposer que les amides les plus actives se trouveraient sous la forme imino-alcool, présentant une double liaison carbone-azote.

En résumé, la présence du groupement carbonyle entraîne toujours une exaltation de l'activité optique. Celle-ci, peu marquée quand le carbonyle est situé entre deux atomes de carbone, peut être très importante, tout au moins pour une série de composés, quand le groupement CO est uni à un atome d'azote, lui-même immédiatement rattaché à un carbone asymétrique.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11

APERÇU GÉNÉRAL SUR L'ACTIVITÉ OPTIQUE DES COMPOSÉS ORGANIQUES	13
--	----

Influence de la température, de la concentration et du solvant....	16
Variation du pouvoir rotatoire dans les séries homologues	17
Effets comparatifs des différents groupements cycliques et de l'isomérie de position	18
Influence de la double liaison	20
Influence de la triple liaison	24
Influence du groupement polaire sur le pouvoir rotatoire (influence des halogènes)	25
Dérivés monohalogénés	27
Dérivés dihalogénés	28

PREMIÈRE PARTIE

CÉTONES CYCLANIQUES EXTRANUCLÉAIRES	31
-------------------------------------	----

Chapitre Premier

PRÉPARATION PAR LES ORGANOMAGNÉSIENS	35
--------------------------------------	----

I. Propriétés réductrices du chlorure de cyclohexylmagnésium	36
Action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur les esters	36
Action sur le formiate d'éthyle	36
Action sur l'orthoformiate d'éthyle	41
Action sur l'acétate d'éthyle	42
Action du chlorure de cyclohexylmagnésium sur des aldéhydes et les cétones	43
Action sur l'aldéhyde benzoïque	43
Action sur la cyclopentanone.....	45

2. — Cétones méthylcyclohexaniques actives.....	48
Méthyl-3 éthylone -1 cyclohexanes actifs	49
Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (PCl_5)	50
Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (HCl).....	52
Méthyl-3 (propylone -1 ₁) -1 cyclohexanes	53
Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (PCl_5)	53
Préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré (HCl).....	54
Méthyl-3 (butylone -1 ₁) -1 cyclohexanes	54
Méthyl-3 (hexylone -1 ₁) -1 cyclohexanes	55

Chapitre Deuxième

FORMATION PAR TRANSPOSITION MOLÉCULAIRE

1. — Transposition d'époxydes	59
Isomérisation des méthyl-3 (époxy -1-1 ₁ éthyl) -1 cyclohexanes actifs	59
Isomérisation du méthyl-3 (époxy -1 ₁ -1 ₂ éthyl) -1 cyclohexane....	62
2. — Transposition d'acides époxydiques	65
Isomérisation des méthyl-3 (époxy -1-1 ₂ méthyl -1 ₁ éthyloïque) -1 cyclohexanes actifs	67
Isomérisation des méthyl-3 (époxy -1-1 ₁ éthyl -1 ₁ éthyloïque) -1 cyclohexanes actifs	69

DEUXIÈME PARTIE

AMIDES CYCLANIQUES

71

Chapitre Premier

AMIDES DÉRIVÉES

DE L'ACIDE MÉTHYL-3 CYCLOHEXANECARBOXYLIQUE A ACTIF

Acide méthyl-3 cyclohexanecarboxylique	77
Méthyl-3 cyclohexanecarbochlorure	78
Méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	79
1. Amides dérivées d'amincs acycliques.....	80
N- (méthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	80
N- (éthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	81
N- (propyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	81
N- (butyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	82

II. — Amides dérivées d'amines cycliques.....	82
N- (cyclohexyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	82
N- (phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	83
N- (méthyl-2' phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	83
N- (méthyl-3' phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	84
N- (méthyl-4' phényl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	84
N- (diméthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	85
N- (diéthyl) méthyl-3 cyclohexanecarbonamide	85

Chapitre Deuxième

AMIDES DÉRIVÉES DES MÉTHYL-3 AMINO-1 CYCLOHEXANES

Méthyl-3 amino-1 cyclohexanes	89
Séparation des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes actifs	92
Méthyl-3 aminométhyl-1 cyclohexanes actifs	95
Phénylcyclohexylcarbinamine	96
Dicyclohexylcarbinamine	98
Obtention et étude des amides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes	99

I. — Amides dérivées d'acides acycliques

Monoamides	100
1 ^o Isomères A	100
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthanamide	100
N- (méthyl-3' cyclohexyl) éthanamide	101
N- (méthyl-3' cyclohexyl) propanamide	102
N- (méthyl-3' cyclohexyl) butanamide	103
N- (méthyl-3' cyclohexyl) pentanamide	104
N- (méthyl-3' cyclohexyl) hexanamide	104
N- (méthyl-3' cyclohexyl) heptanamide	105
N- (méthyl-3' cyclohexyl) nonanamide	105
N- (méthyl-3' cyclohexyl) undécaneamide	105
N- (méthyl-3' cyclohexyl) dodécaneamide	106
N- (méthyl-3' cyclohexyl) tétradécaneamide	107
N- (méthyl-3' cyclohexyl) hexadécaneamide	107
N- (méthyl-3' cyclohexyl) octadécaneamide	108
N- (méthyl-3' cyclohexyl) éicosaneamide	109
N- (méthyl-3' cyclohexyl) buten-2 amide	109
N- (méthyl-3' cyclohexyl) octadécén-9 amide	110
2 ^o Isomère B	110
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthanamide	111
N- (méthyl-3' cyclohexyl) éthanamide	111
N- (méthyl-3' cyclohexyl) undécaneamide	111
N- (méthyl-3' cyclohexyl) hexadécaneamide	112
N- (méthyl-3' cyclohexyl) octadécaneamide	112

Diamides	113
NN- di (méthyl-3' cyclohexyl) éthanediamide	113
NN- di (méthyl-3' cyclohexyl) butanediamide	114
NN- di (méthyl-3' cyclohexyl) butènediamide	114
II. — Amides dérivées d'acides cycliques	120
Amides cyclaniques	121
N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclopentylméthanamide	121
N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexylméthanamide	122
N- (méthyl-3' cyclohexyl) (cyclohexen -1 ₁) méthanamide	122
N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexyléthanamide	123
N- (méthyl-3' cyclohexyl) cyclohexylidène éthanamide	124
N- (méthyl-3' cyclohexyl) (cyclohexen -2 ₁) yléthanamide	124
Amides aromatiques	125
1° Amides benzéniques	125
N- (méthyl-3' cyclohexyl) benzènegcarbonamide	125
N- (méthyl-3' cyclohexyl) phénylméthanamide	125
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-2 benzènegcarbonamide	126
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-3 benzènegcarbonamide	127
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-4 benzènegcarbonamide	127
N- (méthyl-3' cyclohexyl) isopropyl-4 benzènegcarbonamide	128
N- (méthyl-3' cyclohexyl) phényléthanamide	129
N- (méthyl-3' cyclohexyl) phényl-3 propanamide	129
N- (méthyl-3' cyclohexyl) phényl-3 propen-2 amide	130
N- (méthyl-3' cyclohexyl) phényl-3 propyn-2 amide	130
2° Amides naphtaléniques	131
N- (méthyl-3' cyclohexyl) naphtalènecarbonamides -1	131
N- (méthyl-3' cyclohexyl) naphtalènecarbonamides -2	132
Étude comparative de quelques esters actifs	137
Méthanoate de méthyl-3 cyclohexyle	138
Propanoate de méthyl-3 cyclohexyle	139
Benzoate de méthyl-3 cyclohexyle	139
N- phénylcarbamate de méthyl-3 cyclohexyle	140

Chapitre Troisième

AMIDES SULFONIQUES 143

I. — Sulfonamides dérivées des méthyl-3 amino-1 cyclohexanes actifs	145
N- (méthyl-3' cyclohexyl) benzènesulfonamides	145
N- (méthyl-3' cyclohexyl) méthyl-4 benzènesulfonamides	146
N- (méthyl-3' cyclohexyl) naphtalènesulfonamides -2	147
II. — Sulfonamides dérivées de l'acide camphresulfonique-10 actif	149
Amides cyclaniques	150
N- (cyclohexyl) camphresulfonamide -10	150
N- (méthyl-2' cyclohexyl) camphresulfonamide -10	151

N- (méthyl-3' cyclohexyl) camphresulfonamide -10.....	151
N- (méthyl-4' cyclohexyl) camphresulfonamide -10.....	152
Amides aromatiques	153
N- (phényl) camphresulfonamide -10	153
N- (méthyl-2' phényl) camphresulfonamide -10	154
N- (méthyl-3' phényl) camphresulfonamide -10	154
N- (méthyl-4' phényl) camphresulfonamide -10	154
N- (phénylméthyl) camphresulfonamide -10.....	155
N- (benzyl) camphresulfonamide -10	155

Chapitre Quatrième

AMIDES DÉRIVÉES DE LA BORNYLAMINE	159
N- (bornyl) cyclohexylméthanamide	160
N- (bornyl) cyclohexyléthanamide	161
N- (bornyl) benzènesulfonamide	161
N- (bornyl) phénylméthanamide	161
N- (bornyl) phényléthanamide	162
N- (bornyl) benzènesulfonamide	162
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	167

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Le groupement carbonyle
et l'activité optique en série cyclanique*

par Jean CLARET

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, 1^{er} Septembre 1944

Le Professeur :

E. CANALS

VU:

Montpellier, le 28 Septembre 1944

Le Doyen :

ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Montpellier, le 29 Septembre 1944

Le Recteur :

SARRAILH

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Constitution Chimique
et
Pouvoir Rotatoire Naturel

